

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**БЛЕОЦИН**  
**(BLEOCIN)**

**Склад:**

діюча речовина: bleomycin;

1 ампула (1 флакон) містить 15 мг блеоміцину гідрохлориду.

**Лікарська форма.** Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.**

Протипухлинні антибіотики. Код ATCL01D C01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Рак шкіри, рак стравоходу, рак легень, рак шийки матки, рак статевого члена, рак вульви, гліома, рак щитовидної залози, злоякісні пухлини голови і шиї (рак верхньої щелепи, язика, губи, глотки, горла, ротової порожнини тощо); ходжкінські та неходжкінські лімфоми, герміногенні пухлини яєчка і яєчників, рак молочної залози. Саркоми м'яких тканин, остеогенна саркома. Препарат застосовують для лікування і профілактики ексудативного плевриту і лікування ексудативного перитоніту при злоякісних пухлинах.

**Протипоказання.**

*Абсолютні.*

Підвищена чутливість до блеоміцину. Порушення функції легень або дифузний фіброз легеневої тканини на рентгенограмі грудної клітини; гостра ниркова недостатність, анурія або олігурія; уремія; серцева недостатність. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

*Відносні.*

Ниркова недостатність; серцеві захворювання з ризиком розвитку серцевої недостатності; захворювання легень з вираженим порушенням дихання за рестрективним типом; тривала променева терапія грудної клітки; особи віком старше 70 років; наявність герпесу *zoster*.

**Спосіб застосування та дози.**

Блеоміцин застосовують у складі комбінованої системної хіміотерапії злоякісних пухлин.

Блеоміцин включають до схем комбінованої хіміотерапії, які вводять як з лікувальною, так і з паліативною метою, в залежності від стадії захворювання.

Блеоміцин застосовують у вигляді внутрішньоартеріальної хіміотерапії злоякісних пухлин.

Блеоміцин включають до схем комбінованої регіонарної хіміотерапії неоперабельних пухлин, яку здійснюють до проведення радіотерапії.

У вигляді інстиляції до плевральної порожнини або порожнини перикарду в ході лікування випоту, який є результатом злоякісного захворювання — плеврорез, перикардіорез.

Блеоміцин застосовують як засіб симптоматичного лікування у випадках, коли випіт спричиняє появу суб'єктивних симптомів і не піддається лікуванню засобами системної хіміотерапії. Дане показання не залежить від гістологічного типу первинної пухлини.

Блеоцин застосовується системно у вигляді внутрішньовенної болюсної або внутрішньом'язової ін'єкції, або як безперервне підшкірне вливання; внутрішньоартеріально як короткотривала або безперервна інфузія; внутрішньопорожнинно як короткотривала інфузія.

Блеоцин надається як суха речовина, яку слід розводити у розчині натрію хлориду.

1 флакон (15 мг) Блеоцину розводять у об'ємі 5 - 20 мл для внутрішньовенного введення і в об'ємі 5 мл для внутрішньом'язового або підшкірного застосування.

Для внутрішньоартеріального введення Блеоцин розводять у 200 - 1000 мл інфузійного розчину.

Для внутрішньопорожнинного введення Блеоцин застосовують як короткотривалу інфузію і розчиняють у фізіологічному розчині (див. таблицю дозування).

Дозування Блеоцину зазвичай проводиться у хіміотерапевтичному режимі. Блеоцин застосовується кожного тижня, протягом 2 тижнів або з щомісячними перервами. Стандартні дози наведені у таблиці.

Шлях введення	Дози	Примітки
Системне застосування: внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне	15 - 20 мг (10 мг/м <sup>2</sup> )	При внутрішньом'язовому введенні добову дозу ділять на 2 окремі дози. При підшкірному застосуванні добову дозу застосовують у вигляді безперервної інфузії.
Внутрішньоартеріальне введення	5 - 15 мг	Пухлини голови та шиї
Внутрішньопорожнинне введення: інтраплевральне	60 мг	При злоякісних випотах у 50 - 100 мл розчину
інтрасерцево	15 - 60 мг	у 20 - 30 мл розчину
інтраперитонеально	60 - 90 мг	

Не слід перевищувати встановлених лікарем максимальних доз:

Вік	Максимальні дози
18 - 60 років	400 мг
60 - 70 років	200 - 300 мг
70 - 80 років	150 - 200 мг
Старше 80 років	100 мг

При нирковій недостатності дози слід коригувати залежно від серологічної концентрації креатиніну.

### **Побічні реакції.**

#### *Ураження легенів.*

Для запобігання інтерстиціальній пневмонії, пневмофіброзу потрібен ретельний контроль за станом хворого. При погіршенні показників градієнта парціального тиску кисню в альвеолярному повітрі та артеріальній крові (A-aDo<sub>2</sub>), парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO<sub>2</sub>) і здатності до дифузії оксиду вуглецю (DLco), аномалій на рентгенограмі грудної клітини, а також при виникненні кашлю, утрудненого дихання, хрипів та інших симптомів порушення функції легенів негайно припиняють введення і проводять лікування глюкокортикїдами, антибіотиками та ін.

#### *Шок.*

Рідше можливий шок. Оскільки шок може спостерігатися у хворих на злоякісну лімфому, при першому або другому введенні препарату призначають його спочатку (для першого і другого введення) у дозі не більш 5 мг, поїм, переконавшись у відсутності гострої реакції, збільшують дози до нормального рівня.

#### *Реакції підвищеної чутливості до препарату.*

Висипання, кропив'янка з підвищеною температурою. У цьому випадку лікування слід припинити.

#### *Гіпертермічна реакція.*

Температура може підвищуватися через 4 - 5 годин або пізніше після початку введення. Оскільки відзначається дозозалежна кореляція між підвищеною температурою і разовими дозами, при сильно вираженій лихоманці рекомендується зменшити дозу препарату при скороченні інтервалу між введеннями, або ж при необхідності застосовують антигістамінні засоби або жарознижувальні засоби до і після введення препарату.

#### *Ризик кровотеч.*

Необхідно взяти до уваги те, що швидка некротизація пухлини може викликати кровотечу.

#### *Ураження шкіри та слизових оболонок.*

В окремих випадках можуть бути ущільнення шкіри, гіперпігментація, зміна форми і кольору нігтів та ін. патологічні зміни, подібні до склеродермії шкіри, Scratch dermatitis, випадання волосся, ангулярного стоматиту та ін. Подібні симптоми в багатьох випадках можуть виникнути до або після досягнення сумарної дози 150 мг.

### *Диспептичний синдром.*

В окремих випадках можуть спостерігатися анорексія, нудота, блювання, а рідко – пронос.

### *Гепатотоксичність.*

У деяких випадках можуть виникнути розлади функції печінки.

### *Нефротоксичність.*

У деяких випадках може з'явитися олігурія.

### *Ураження сечовивідної системи.*

В окремих випадках можуть спостерігатися хворобливе сечовипускання, відчуття залишкової сечі та ін.

### *Гематотоксичність.*

Іноді можлива лейкоцитопенія та інші зміни формули крові.

### *Нейротоксичність.*

Може спостерігатися слабкість, а іноді – головний біль, запаморочення.

### *Місцеві реакції.*

Багатократне внутрішньовенне введення препарату може призвести до ущільнення стінки вени в місці введення, а також до звуження просвіту вени. При виникненні таких ознак препарат вводять в інше місце або внутрішньом'язово.

Внутрішньом'язова ін'єкція може призвести до ущільнення тканин в місці введення.

### *Інші.*

Можливе підсилення болю в місці пухлини.

### **Передозування.**

Специфічного антидоту немає. Гостра реакція на передозування проявляється артеріальною гіпотензією, гарячкою, тахікардією та загальними ознаками шоку. Лікування – симптоматичне. У випадках ускладнень з боку дихальної системи рекомендовано застосовувати кортикостероїди та антибіотики широкого спектру дії.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Через можливу тератогенність бажано уникати призначення вагітним або жінкам з підозрою на вагітність. Безпека застосування Блеоцину жінкам у період лактації не встановлена, тому не слід призначати препарат у цей період, а за необхідності застосування – припинити годування груддю.

### **Діти.**

Препарат протипоказаний дітям до 18 років.

### **Особливості застосування.**

Лікування блеоміцином повинно контролюватися лікарем, досвідченим в проведенні протиракової хіміотерапії.

В ході лікування блеоміцином рекомендується спостереження за результатами легеневого огляду, рентгенографії грудної клітини, парціального тиску кисню в артеріальній крові (рАО<sub>2</sub>) і здатності легень до дифузії СО (DLCO). Рекомендується продовжувати спостереження протягом 2 місяців після завершення лікування. Для пацієнтів із супутнім захворюванням легень та пацієнтів похилого віку (старше 60 років) доцільним є спостереження (рАО<sub>2</sub>) з тижневим інтервалом. У випадку зменшення більш ніж на 10 мм рт. ст протягом 2 тижнів поспіль, лікування блеоміцином повинно бути припинено негайно, і необхідно розпочати лікування кортикостероїдами. Таких же заходів необхідно вживати у випадку значущого зменшення здатності легень до дифузії DLCO. Підставою для переривання лікування та подальшого обстеження є також поява хрипів, непродуктивного кашлю і гарячки, що тривають більш ніж 24 год після введення блеоміцину або не мають очевидного зв'язку з введенням препарату як прямий побічний ефект, тобто в межах 4 - 5 годин.

З урахуванням легеневої токсичності необхідно зменшити дози блеоміцину для пацієнтів віком старше 60 років і пацієнтів із скомпрометованою нирковою функцією (див. вище – розділ “Спосіб застосування і дози”).

Ризик легеневої токсичності збільшується також у випадку швидкого підвищення рівня в плазмі. Таким чином, завжди більш безпечним є повільне введення блеоміцину у вигляді безперервної інфузії, ніж у вигляді великого внутрішньовенного болюсу. Менш ризикованим є також внутрішньом'язове введення.

У випадку різних шляхів введення блеоміцину (наприклад, внутрішньовенно і внутрішньоартеріально) всі дози обчислюють в 1 кумулятивну дозу, яка служить основою для оцінки ризику легеневої токсичності. У випадку попереднього введення пепломіцину його дозу включають до 1 кумулятивної дози з блеоміцином внаслідок адитивної дії на паренхіму легень. Максимальна кумулятивна доза не буде змінюватися.

Внаслідок потенційної тератогенної дії блеоміцину необхідно дотримуватися належних заходів контрацепції протягом курсу лікування і 3 місяців після закінчення лікування.

У випадку внутрішньом'язового введення не можна повторювати введення в одному і тому ж місці. У випадку утворення болісних підшкірних затвердіння після внутрішньом'язового введення подальшого введення в тій же точці необхідно уникати. Оскільки внутрішньом'язове введення блеоміцину є болісним, препарат може бути змішаний з 1,5 - 2 мл 1 % розчину тримекаїну.

Екстравазація блеоміцину не вимагає вживання спеціальних заходів.

Після інтраплеврального введення блеоміцину необхідно часто змінювати положення пацієнта, щоб забезпечити гомогенний розподіл блеоміцину.

*Призначення особам літнього віку.*

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Під час лікування препаратом слід дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, що потребують уваги, оскільки у деяких пацієнтів можуть виникати головний біль і запаморочення.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Антинеопластичний ефект блеоміцину потенціюється іншими протираковими засобами, з якими застосовують препарат в хіміотерапевтичних комбінаціях, переважно, вставкові агенти (intercalators) та нуклеозидні антиметаболіти. Ризик легеневої токсичності підвищується у випадку одночасного введення інших лікарських засобів з потенційною пневмотоксичністю, таких як BCNU (кармустин), мітоміцин С, бусульфан, метотрексат, циклофосфамід. При супутньому введенні цисплатину (CDDP) нирковий кліренс блеоміцину може зменшуватися з наступною олігурією і підвищенням ризику легеневої токсичності. Попереднє або супутнє опромінення грудної клітини може підвищувати ризик легеневої токсичності блеоміцину.

Внаслідок сенсibilізації легеневої тканини під дією блеоміцину існує збільшений ризик легеневої токсичності при введенні кисню в ході анестезії. Таким чином, рекомендується зменшити парціальний тиск кисню.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Протипухлинна активність.

*In vitro:* було показано, що блеоміцин уповільнює ріст і синтез ДНК /протеїнів у клітинах типу HeLa S<sub>2</sub>, клітинах карциноми Ерліха і клітинах саркоми Йоширда.

*In vivo:* блеоміцин має протипухлинний ефект при спонтанній лімфосаркомі у собак.

Основний механізм дії полягає в інгібуванні синтезу ДНК і розщепленні молекул ДНК.

*Фармакокінетика.* Концентрація блеоміцину в крові пацієнтів, які отримували препарат внутрішньом'язово (2,5 і 10 мг/м<sup>2</sup>), зростала пропорційно дозі. Період напіврозпаду становив 150 хв. незалежно від дози. 33 % та 60 % введеної дози препарату виділялось з сечею відповідно через 4 та 24 години після введення.

Концентрація блеоміцину в крові пацієнтів при внутрішньовенному введенні в дозах від 15 до 30 мг на добу протягом 4 або 5 днів була 0,13 - 0,31 мкг/мл і зберігалась протягом 12 годин після введення. Період напіврозпаду становив 180 хвилин після внутрішньовенного введення, 63 % введеної дози препарату виділялось з сечею протягом 24 годин.

### **Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** порошок білого або жовтуватого-білого кольору, легкорозчинний у воді або метанолі, малорозчинний в етанолі і практично нерозчинний в етилацетаті, н-бутилацетаті, ацетоні або простому ефірі.

**Несумісність.**

Блеоцин не можна застосовувати одночасно з розчинами амінокислоти, аскорбінової кислоти, дексаметазону, рибофлавіну, амінофіліну, фуросеміду.

5 % розчин глюкози не можна використовувати як розчинник.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 15 - 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Розведений розчин Блеоцину слід використати протягом 24 години при дотриманні стерильності, в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

Порошок для приготування розчину для ін'єкцій в ампулах і флаконах по 15 мг № 1.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Ніппон Каяку Ко. Лтд., Японія.

**Місцезнаходження.**

11-2, Фуджімі 1-Чоум, Чійода-ку, Токіо, Японія /

11-2, Fujimi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan.