

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БЛЕОМІЦИН
(BLEOMYCIN)

Склад: діюча речовина: bleomycin;

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до жовтувато-білого кольору ліофілізований.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Цитотоксичні антибіотики і споріднені препарати. Блеоміцин.

Код АТХ L01D C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Блеоміцин має протипухлинну активність. Блеоміцин є основним водорозчинним глікопептидом з цитотоксичною активністю. Основний механізм дії полягає в інгібуванні синтезу ДНК і розщепленні молекул ДНК, що призводить до пригнічення поділу клітин.

Крім антибактеріальних і протипухлинних властивостей, блеоміцин загалом не має біологічної активності. При внутрішньовенному введенні може мати ефект, подібний до гістамінового, на артеріальний тиск і може спричинити підвищення температури тіла.

In vitro: було показано, що блеоміцин уповільнює ріст і синтез ДНК /протеїнів у клітинах типу Hela S₂, клітинах карциноми Ерліха і клітинах саркоми Йоширда.

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

Фармакокінетика.

Концентрація блеоміцину в крові пацієнтів, які отримували препарат внутрішньом'язово (2,5 і 10 мг/м²), 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 виділялося з сечею протягом 24 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак шкіри, злоякісні пухлини голови та шиї, рак стравоходу; рак щитовидної залози; рак легень (особливо, первинний або метастатичний сквамозний рак); рак шийки матки; хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз), неходжкінська лімфома; злоякісні пухлини яєчка; нейрогліома; паліативна внутрішньоплевральна терапія злоякісного плеврального випоту.

Противоказання.

Абсолютні.

Підвищена чутливість до блеоміцину та до подібного препарату (пепломіцину).

Порушення функції легень або дифузний фіброз легеневої тканини на рентгенограмі грудної клітки, гострі інфекції легень. Тривала променева терапія грудної клітки та ділянки навколо неї.

Гостра ниркова недостатність, анурія або олігурія; уремія. Серцева недостатність. Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар). Період вагітності і годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Дитячий вік.

Відносні.

Ниркова недостатність; серцеві захворювання з ризиком розвитку серцевої недостатності; захворювання легень з вираженим порушенням дихання за рестриктивним типом; особи віком старше 70 років; наявність герпесу *zoster*.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антинеопластичний ефект блеоміцину потенціюється іншими протипухлинними 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.

Блеоміцин може впливати на клітинну абсорбцію метотрексату.

Блеоміцин виводиться переважно нирками, тому застосування його з нефротоксичними препаратами може впливати на нирковий кліренс.

Попереднє або супутнє опромінення грудної клітки може підвищувати ризик легеневої токсичності блеоміцину.

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

Особливості застосування.

Лікування блеоміцином має контролювати лікар, досвідчений у проведенні протиракової хіміотерапії.

Контроль легеневої токсичності та рентгенографія грудної клітки повинна проводитися кожні 1-2 тижні. Для пацієнтів із супутнім захворюванням легень та пацієнтів літнього віку (старше 60 років) доцільним є спостереження (pAO₂) з тижневим інтервалом.

Рекомендується продовжувати спостереження протягом 2 місяців після завершення лікування.

В ході лікування блеоміцином рекомендується спостереження за результатами легеневого огляду, рентгенографії грудної клітини, парціального тиску кисню в артеріальній крові (pAO₂) і здатності легень до дифузії CO (DLCO). Не слід проводити тестування дихальної функції із застосуванням 100 % кисню, як альтернатива – потрібно використовувати 21 % кисень. 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 зменшення здатності легень до дифузії DLCO (зменшення більш ніж на 15%).

Підставою для переривання лікування та подальшого обстеження є також поява хрипів, непродуктивного кашлю і гарячки, що тривають більш ніж 24 години після введення блеоміцину або не мають очевидного зв'язку з введенням препарату як прямий побічний ефект, тобто в межах 45 годин.

З урахуванням легеневої токсичності необхідно зменшити дози блеоміцину для пацієнтів віком старше 60 років і пацієнтів із скомпрометованою нирковою функцією (див. розділ “Спосіб застосування та 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. Вибирають ділянку тіла, віддалену від розташування нервів. Внутрішньом'язове введення може викликати ущільнення у місці введення. У випадку утворення болісних підшкірних затвердінь після внутрішньом'язового введення подальшого введення в тій же точці необхідно уникати. Екстравазація блеоміцину не вимагає вживання спеціальних заходів.

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

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із наступними станами: порушенням печінкової функції (можливість виникнення серйозних побічних реакцій); вітряною віспою (можливість виникнення летальних системних дисфункцій).

При тривалому застосуванні побічні реакції можуть ставати сильнішими та пролонгованими, тому таке застосування повинно здійснюватися з обережністю.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із загостреннями інфекцій та схильністю до кровотеч.

Призначення особам літнього віку.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку.

Токсичність препарату збільшується при досягненні кумулятивної дози 400 ОД, однак токсична доза може бути значно нижчою у хворих літнього віку, хворих із порушенням функції легенів та нирок, у випадках раніше проведеного опромінення грудної клітки, голови, шиї.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну менш ніж 50 мл/хв слід застосовувати блеоміцин з обережністю та необхідний ретельний контроль за функцією нирок. Можливе призначення нижчих доз, ніж для пацієнтів з нормальною нирковою функцією.

Оскільки при внутрішньовенному введенні можливі больові відчуття, необхідно приділяти увагу концентрації та швидкості введення. Введення необхідно проводити повільно.

Препарат є сильнодіючим засобом. Після розведення препарат слід застосовувати якомога швидше. Звичайних запобіжних заходів слід дотримуватися у процесі приготування розчину препарату і його введення. Медичному персоналу у роботі з препаратом необхідно користуватися захисним одягом (рукавички, халат, маска). При попаданні препарату на шкіру або слизові оболонки їх необхідно промити великою кількістю води.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через можливу тератогенність бажано уникати призначення вагітним або жінкам з підозрою на вагітність.

Безпека застосування блеоміцину жінкам у період годування груддю не встановлена, тому не слід призначати препарат у цей період, а за необхідності застосування – припинити годування груддю.

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.

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 – плевродез, перикардіодез.

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.

Блеоміцин 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.

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

Блеоміцин 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 блеоміцин розводять у 200 - 1000 мл інфузійного розчину.

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

Дозування блеоміцину зазвичай проводиться у хіміотерапевтичному режимі. Блеоміцин 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 ²)	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: інтраплеврально	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. При проведенні променевої терапії доза блеоміцину повинна бути зменшена, оскільки опромінені тканини чутливіші до препарату. У разі застосування блеоміцину з іншими антинеопластичними препаратами може з'являтися легенева токсичність при низьких дозах.

Діти.

Препарат протипоказаний дітям.

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.

Побічні реакції.

З боку дихальної системи:

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-aDo₂), парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO₂) 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 глюкокортикоїдами, антибіотиками та ін.

Більший ризик виникнення цього ефекту спостерігається у пацієнтів, які раніше отримували радіотерапію, з легеневою хворобою в анамнезі; які отримували кисень у високих концентраціях; у пацієнтів, старше 70 років; у пацієнтів, які отримували окремі дози понад 24 ОД/м², або кумулятивні дози понад 400 ОД. Повідомлялося про плевроперікардит із больовим синдромом під час інфузії блеоміцину.

Пневмоніт, плеврит із больовим синдромом.

Шок:

Рідше можливий шок. Оскільки шок може спостерігатися у хворих на злоякісну лімфому, при першому або другому введенні препарат застосовують у початковій дозі 5 мг або менше. Потім, переконавшись у відсутності гострої реакції, дозу збільшують до нормального рівня.

Ризик кровотеч:

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

Гіпертермічна реакція:

Температура може підвищуватися через 45 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.

Інфузійні реакції та місцеві реакції:

Інтраплевральне введення – локальний біль, артеріальна гіпотензія з летальним наслідком (дуже рідко).

Внутрішньовенна ін'єкція: флебіти та тромбози (при перевищенні швидкості внутрішньовенного введення).

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.

Може виникати біль у місці введення препарату чи пухлини, флебіти, а також артеріальна гіпотензія та венозна оклюзія при внутрішньовенній ін'єкції.

Внутрішньом'язова ін'єкція - ущільнення тканин в місці введення, постін'єкційні абсцеси.

З боку імунної системи:

Алергічні та анафілактоїдні реакції, висипи, утворення пухирців на шкірі, свербіж, кропив'янка з підвищеною температурою. У цьому випадку лікування слід припинити.

У пацієнтів з лімфомою при лікуванні блеоміцином спостерігалися реакції ідіосинкразії негайного типу або через кілька годин після введення, зазвичай після застосування першої або другої дози.

Це такі реакції як гіпотензія, сплутаність свідомості, гарячка, озноб та хрипи. Лікування симптоматичне, включає в себе поповнення рідини, введення препаратів, що підвищують тиск, антигістамінних засобів та кортикостероїдів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гіпертрофічні зміни шкіри, почервоніння, ущільнення шкіри, склеродермія, гіперпигментація шкіри, Scratch dermatitis, гіперкератоз; гіперстезія і набрякання дистальних (нігтьових) фаланг пальців, стрії, зміна форми і кольору нігтів, алопеція. Кон'юнктивіт, вульвіт. У пацієнтів, які отримують лікування блеоміцином може розвинути ураження шкіри або слизової оболонки. Такі побічні ефекти можуть виникнути на 2 або 3 тиждні лікування і зазвичай, але не завжди, є оборотними.

З боку нервової системи:

Цереброваскулярні порушення, включаючи церебральні артеріїти, ангіалгії.

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

З боку серцево-судинної системи та крові:

Рідко зустрічається токсична дія на судини, включаючи церебральний артеріїт, інсульт, інфаркт міокарда, тромботичну мікроангіопатію, синдром Рейно, кровотечу. Іноді можлива лейкопенія та інші зміни формули крові. Гіпертрофія венозної стінки.

З боку травного тракту: нудота, блювання, втрата апетиту, діарея, стоматит, у т.ч. ангулярний, гепатотоксична дія, гепатоцелюлярні ушкодження.

Виразкове ураження слизової оболонки може посилюватися у разі комбінованої терапії з променевою терапією або іншими хіміопрепаратами що мають токсичний вплив на слизові оболонки. Подібні симптоми в багатьох випадках можуть виникнути до або після досягнення сумарної дози 150 мг.

З боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання (дизурія, олігурія, болюче сечовипускання, полакіурія, відчуття залишкової сечі, затримка сечі та ін.).

Загальні розлади:

Нездужання. Можливе підсилення болю в місці пухлини. Інфекційні захворювання та зменшення маси тіла (при тривалому застосуванні).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

5 % розчин глюкози не можна використовувати як розчинник.

Категорія відпуску. За рецептом.