

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Веро-блеомицин**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Веро-блеомицин

**Международное непатентованное название препарата:** блеомицин

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

**Состав на 1 флакон**

*Действующее вещество:*

Блеомицина гидрохлорид (блеомицетина гидрохлорид)

в пересчете на блеомицин 5,0 мг 15,0 мг

*Вспомогательные вещества:*

Маннитол (маннит) 20,0 мг 60,0 мг

1 М раствор натрия гидроксида до pH 5,3 – 6,2

**Описание**

Пористая масса белого или желтоватого цвета. Гигроскопичен.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антибиотик.

**Код АТХ:** L01DC01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Противоопухолевый антибиотик, получаемый из культуры *Streptovercillium griseocarneum* var. *bleomycin*. Представляет собой смесь структурно связанных водорастворимых солей гликопептидных антибиотиков, главным компонентом которой является чистый блеомицин А5. В основе механизма действия блеомицина лежит фрагментация молекул ДНК в G1 фазе и в начале S фазы клеточного цикла, разрушение её спиралевидной структуры, что ведёт к торможению деления клетки. В меньшей степени блеомицин влияет на РНК и синтез белка. Оказывает избирательное действие в отношении опухолей эпидермального происхождения. При интраплевральном введении проявляет

склерозирующие свойства. В отличие от большинства других цитостатиков, блеомицин мало токсичен в отношении костного мозга, не оказывает существенного иммунодепрессивного действия, не является нейротоксичным и кардиотоксичным препаратом.

### ***Фармакокинетика***

После парентерального введения накапливается в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени - почках, брюшине, лимфатических узлах, мало - в гемопоэтической ткани.

Механизм метаболизма неизвестен, вероятно, он осуществляется путем расщепления в тканях с участием фермента блеомицин-гидролазы. Интенсивность метаболизма в тканях изменчива, что может определять токсическое действие и противоопухолевый эффект блеомицина. Активность ферментов высокая в печени, почках, в костном мозге и лимфатических узлах, но низкая в коже и легких. Динамика концентрации в крови описывается биэкспоненциальной кривой. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) альфа - 25 мин,  $T_{1/2}$  бета - 4 ч.

При интраплевральном или внутривнутрибрюшинном введении системная абсорбция составляет 45 %. Связь с белками плазмы незначительна. При клиренсе креатинина (КК) более 35 мл/мин  $T_{1/2}$  составляет 115 мин, при КК менее 35 мл/мин  $T_{1/2}$  возрастает экспоненциально по мере снижения КК. Выводится почками, 60-70 % в неизменном виде (у больных с нормальной функцией почек); при умеренно выраженной хронической почечной недостаточности – 20 %. Общий клиренс - 50 мл/мин/м<sup>2</sup>. При диализе, вероятно, не выводится.

### **Показания к применению**

Блеомицин обычно применяется как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими цитостатиками и/или лучевой терапией для лечения плоскоклеточных форм рака кожи, головы и шеи, пищевода, рака щитовидной железы, шейки матки, вульвы, полового члена, герминогенных опухолей яичка и яичника, болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом (включая лимфосаркому и ретикулосаркому), саркомы Капоши при СПИДе, меланомы, злокачественных плевритов (в качестве склерозирующего средства), асцита на фоне злокачественных опухолей.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность, дыхательная недостаточность (фиброз легких, хроническая

интерстициальная пневмония), декомпенсированная сердечная недостаточность, беременность, период кормления грудью.

**С осторожностью:** угнетение костномозгового кроветворения, почечная и/или печеночная недостаточность, предшествующая или сопутствующая лучевая терапия на область грудной клетки, варикоцеле, пожилой возраст, детский возраст, острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай).

### Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно, в полости.

В каждом индивидуальном случае при выборе дозы и режима введения следует пользоваться данными специальной литературы.

Обычно препарат вводится:

- внутримышечно (в 3-5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или воды для инъекций, чередуя места инъекций) или внутривенно медленно (в 15-20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций в течение 5-10 минут) в дозе 8-10 мг (4-5 мг/м<sup>2</sup>) три раза в неделю или по 15-20 мг (8-10 мг/м<sup>2</sup>) два раза в неделю;

- в виде внутривенной инфузии (в 200-1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) в течение 6-24 часов в дозе 10-15 мг/м<sup>2</sup> ежедневно на протяжении 4-7 дней с повторением курса через каждые 3-4 недели;

- внутривенно или в брюшную полость по 50-60 мг в 40 мл 0,9 % раствора натрия хлорида после эвакуации максимально возможного количества экссудата.

Из-за риска развития анафилактической реакции начальная доза особенно для больных лимфомой может быть снижена (например, до 2-3 мг/м<sup>2</sup>). Если острая реакция не развивается, то препарат может быть применен в обычной дозе.

Общая суммарная доза не должна превышать 250-300 мг. Дальнейшее введение препарата можно осуществлять с большой осторожностью и только после определения функции легких.

У пожилых пациентов доза препарата определяется следующим образом:

<i>Возраст (годы)</i>	<i>Общая доза</i>	<i>Еженедельная доза</i>
80 и старше	65 мг	10 мг
70-79	100-140 мг	20 мг
60-69	140-200 мг	30-40 мг
меньше 60	250-300 мг	30-40 мг

Введение блеомицина детям может проводиться только в особых случаях, определение дозы препарата должно осуществляться из расчета поверхности тела.

При проведении лучевой терапии доза блеомицина должна быть уменьшена, поскольку облученные ткани в большей степени чувствительны к препарату. Корректировка дозы препарата должна осуществляться и в том случае, если он используется в сочетании с другими химиопрепаратами.

У больных с нарушенной функцией почек доза блеомицина изменяется следующим образом: при уровне креатинина в сыворотке 130-180 мкмоль/л доза препарата должна быть снижена на 50 %; при уровне креатинина в сыворотке более 180 мкмоль/л введение препарата откладывается до нормализации показателей уровня креатинина.

### **Побочное действие**

*Со стороны дыхательной системы:* интерстициальная пневмония, фиброз легких, плеврит с болевым синдромом, кашель, одышка.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение.

*Со стороны пищеварительной системы:* снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, снижение веса (при длительном применении); нарушение функции печени.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* гиперкератоз, шелушение, гиперемия, гиперпигментация и зуд кожи, стрии, деформация и ломкость ногтей, гиперестезия кожи и дистальных (ногтевых) фаланг, гиперемия кожи кончиков пальцев, склеродермальноподобные изменения кожи, стоматит, алопеция.

*Аллергические реакции:* крапивница, анафилактоидные реакции, идиосинкразия (снижение артериального давления, спутанность сознания, обморок, повышение температуры тела, озноб, стридорозное дыхание).

*Со стороны репродуктивной системы:* азооспермия, аменорея.

*Местные реакции:* флебит и тромбоз (при превышении скорости внутривенного введения); интраплевральное введение - локальные боли.

*Прочие:* гипертермия (через 2 ч после введения, с максимумом через 4-8 ч); кровотечение вследствие быстрого распада опухоли; сосудистые нарушения (в т.ч. церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда, тромботическая микроангиопатия, синдром Рейно); боли в области опухолевых поражений; чувство общего недомогания; редко лейкопения; конъюнктивит, вульвит и др. проявления со стороны слизистых (чаще через 2-5 нед. после начала терапии после достижения суммарных доз в 150-200 мг).

## **Передозировка**

*Симптомы:* снижение артериального давления, лихорадка, учащенный пульс и общие симптомы шока.

*Лечение:* симптоматическое. При осложнениях со стороны бронхо-легочной системы назначают глюкокортикостероиды и антибиотики широкого спектра действия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном введении блеомицина с кармустином, митомицином, циклофосфамидом и метотрексатом, а также при применении кислорода (особенно при хирургических вмешательствах) и других средств, обладающих токсическим действием на легкие (курение) повышается риск возникновения легочной токсичности.

У пациентов, которым проводится комбинированное лечение блеомицином и препаратами из класса винкаалкалоидов повышается риск возникновения сосудистых нарушений, в результате которых может развиваться синдром Рейно: ишемия периферических участков тела, приводящая к некрозу этих участков (носа, пальцев рук и ног).

Миелотоксические препараты и лучевая терапия повышают частоту развития побочных явлений.

При одновременном применении блеомицина с клозапином увеличивается риск развития возникновения и тяжесть гематологической токсичности в результате аддитивного эффекта.

## **Особые указания**

Лечение необходимо осуществлять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Для раннего выявления побочных эффектов в период лечения необходимо проводить: измерение температуры тела каждые 3 ч после введения препарата, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек не реже 2-х раз в неделю, аускультацию легких, рентгенографию легких 1 раз в месяц, анализ крови и мочи не реже 1 раза в неделю.

Новорожденным, недоношенным и детям раннего возраста назначение возможно только по жизненным показаниям, под постоянным наблюдением.

Чувствительность к блеомицину повышается у пожилых пациентов.

Большой осторожности требует применение препарата после лучевой терапии (особенно в области грудной клетки, головы и шеи).

При язвенном стоматите и аллергической сыпи лечение прекращают; при подозрении на пневмонию лечение немедленно прекращают и назначают глюкокортикостероиды под прикрытием антибиотиков.

При хирургических вмешательствах с осторожностью используют кислород; в операционных рекомендуется содержание кислорода в воздухе не более 25 %.

Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам во время лечения блеомицином и в течение трех месяцев после следует использовать надежные методы контрацепции.

Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц. Для введения используют свежеприготовленные растворы.

Следует соблюдать осторожность при приготовлении раствора и при его введении; при попадании препарата на кожу или слизистые оболочки следует промыть их обильно водой.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 5 мг и 15 мг.

По 5 мг и 15 мг действующего вещества во флаконы бесцветного, нейтрального стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 25, 35 или 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению, помещают в коробку из картона (для стационаров).

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53