

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Веро-блеомицин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веро-блеомицин

Международное непатентованное или группировочное наименование: блеомицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Состав на 1 флакон

Действующее вещество:

Блеомицина гидрохлорид (блеомицетина гидрохлорид)	5,0 мг	15,0 мг
в пересчете на блеомицин		

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

Блеомицетина гидрохлорид (блеомицин фракции А5) относится к противоопухолевым антибиотикам и представляет собой смесь структурно связанных водорастворимых солей гликопептидных антибиотиков, полученных из культуры *Streptomyces verticillus*. В основе механизма действия блеомицина лежит фрагментация молекул ДНК в G1 фазу и в начале

S фазы клеточного цикла, разрушение ее спиралевидной структуры, что ведет 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 и не является нейротоксичным и кардиотоксичным препаратом.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения препарата в дозе 15 мг/м² поверхности тела максимальная концентрация в плазме достигается через 30 мин. после введения препарата. После парентерального введения накапливается в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени – почках, брюшине, лимфатических узлах, мало – гемопоэтической ткани.

При интраплевральном или внутрибрюшинном введении системная абсорбция составляет 45 %. Связь с белками плазмы крови незначительная. Механизм метаболизма неизвестен; вероятно, он происходит в ходе расщепления ферментами в тканях с участием фермента блеомицин-гидролазы. Интенсивность метаболизма в тканях изменчива, что может определять токсическое действие и противоопухолевый эффект блеомицина. Активность фермента высока в печени, почках, в костном мозге и в лимфатических узлах, но меньше в коже и легких. Динамика концентрации в крови описывается биэкспотенциальной кривой; период полувыведения T_{1/2} альфа – 25 мин, T_{1/2}- бета – 4 ч. При клиренсе креатинина более 35 мл/мин T_{1/2} составляет 115 мин, менее <35 мл/мин – возрастает экспотенциально по мере снижения клиренса креатинина. Выводится почками, 60-70 % в неизменном виде (у пациентов с нормальной функцией почек); при умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина 35 мл/мин) – 20 % препарата. При диализе, вероятно, не выводится. Общий клиренс – 50 мл/мин/м².

Показания к применению

Блеомицин 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
- Дыхательная недостаточность (фиброз легких, хроническая интерстициальная пневмония)
- Декомпенсированная сердечная недостаточность
- Тяжелая почечная недостаточность
- Беременность и период грудного вскармливания

С осторожностью

- Угнетение костномозгового кроветворения
- Сопутствующая или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки
- Острые инфекционные или вирусные заболевания
- Почечная и/или печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести
- Детский и пожилой возраст

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Препарат Веро-блеомицин противопоказан к применению при беременности.

Применение в период грудного вскармливания

При необходимости применения в период грудного вскармливания следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции при применении блеомицина.

Способ применения и дозы

Внутривенно, внутримышечно, внутripолостно.

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/м²) три раза в неделю или по 15-20 мг (8 -10 мг/м²) 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/м² ежедневно на протяжении 4-7 дней с повторением курса через каждые 3-4 недели;

- внутриплеврально 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 пациентов с лимфомой может быть снижена (например, до 2-3 мг/м²). 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 оценки 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	140-200мг	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 пациентов 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, кашель, одышка, плеврит с болевым синдромом.

Со стороны кожи и кожных придатков: дискератоз (истончение или уплотнение кожи) в области локтевых или коленных суставов, ладоней, ягодиц, лопаток, гиперемия, сыпь,

стрии, гиперпигментация, кожный зуд, деформация и ломкость ногтей, гиперестезия кожи и дистальных (ногтевых) фаланг, гиперемия кончиков пальцев, алопеция.

Со стороны системы пищеварения: анорексия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, снижение массы тела (при длительном применении);

Аллергические реакции: крапивница, анафилактические реакции, идиосинкразия (снижение артериального давления, спутанность сознания, лихорадка, озноб, свистящее дыхание).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния.

Прочие: повышение температуры тела и озноб (обычно через 2-6 часов после первой инъекции блеомицина, при проведении последующих инъекций значительно уменьшается), сосудистые нарушения (в т.ч. церебральный артериит, тромботическая микроангиопатия, инфаркт миокарда, синдром Рейно); плевроперикардит, повышенная утомляемость, боль в области опухолевых образований; изменения показателей функциональных проб печени и почек, незначительное подавление функции костного мозга, конъюнктивит, вульвит и другие проявления со стороны слизистых (чаще через 2-5 недель после начала терапии после достижения суммарных доз 150-200 ЕД).

Местные реакции: флебит и тромбоз (при превышении скорости внутривенного введения), локальные боли при интраплевральном введении.

.

Передозировка

Симптомы: непосредственными острыми реакциями в случае передозировки является артериальная гипотензия, лихорадка, учащенный пульс и общие симптомы шока.

Лечение: симптоматическое. При осложнениях со стороны бронхо-легочной системы пациентам должно быть назначено лечение глюкокортикостероидами и антибиотиками широкого спектра действия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном введении блеомицина с кармустином, митомицином, циклофосфамидом и метотрексатом, филграстимом и другими цитокинами, а также предшествующей или проводимой в данное время лучевой терапии на область грудной клетки повышается риск развития легочной токсичности.

Пациенты, которым проводилось лечение с применением блеомицина, имеют повышенный риск легочной токсичности при введении им кислорода в процессе наркоза при оперативных вмешательствах. Таким пациентам рекомендуется снижение концентрации кислорода в процессе и после операции.

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 (пальцев рук и ног и носа).

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

Миелотоксические препараты и лучевая терапия повышают частоту развития побочных явлений.

Особые указания

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

Пациентам, которым проводится лечение блеомицином, следует регулярно проводить исследование функции легких, рентгеноскопию органов грудной клетки. Токсичность блеомицина увеличивается при достижении кумулятивной дозы 400 мг (225 мг/м²), однако токсическая доза может быть значительно ниже у пожилых пациентов, у пациентов с нарушением функции почек, с заболеваниями легких в анамнезе, в случае ранее проводимого облучения легких, курения.

Чувствительность к блеомицину повышается у пожилых пациентов.

При появлении кашля, одышки, хрипов или рентгенологических признаков интерстициальной пневмонии следует прекратить введение блеомицина до тех пор, пока явления токсического действия препарата не будут устранены. При необходимости следует назначить антибиотики и глюкокортикостероиды.

Для купирования лихорадки можно принимать жаропонижающие средства.

Концентрация блеомицина в плазме крови резко увеличивается при введении препарата пациентам с нарушением функции почек.

Во время лечения блеомицином и как минимум в течение трех месяцев после следует использовать надежные методы контрацепции.

Обычные меры предосторожности должны соблюдаться в процессе приготовления препарата и его введения.

При попадании препарата на кожу или слизистую оболочку эти места следует промыть обильно водой в течение длительного периода времени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая, что при применении препарата у пациентов могут возникнуть головокружение, спутанность сознания, тошнота, обморок, на время введения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и выполнения других работ, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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, I или II гидролитического класса, 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 применять после истечения срока годности

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

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

Тел./факс: (4922) 37-98-28.