

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
25.07.2014 № 846  
Реєстраційне посвідчення  
№ УЛ116163/01/01

ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу

БЛЕОЦИН-С  
(BLEOCIN-S)

**Склад:**

діюча речовина: блеоміцину сульфат;  
1 флакон містить блеоміцину сульфат у кількості, еквівалентній 15000 МО блеоміцину.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'екцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок або пориста маса білого чи жовтувато-білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Антineопластичні засоби. Цитотоксичні антибіотики та споріднені препарати. Інші цитотоксичні антибіотики.

Код ATX L01D C01.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Блеоміцин належить до групи цитотоксичних антибіотиків. Він являє собою лужну водорозчинну суміш структурно споріднених глікопептидних антибіотиків з цитостатичною активністю.

Дія блеоміцину пояснюється інтеркаляцією у одинарні та подвійні ланцюги ДНК, що спричиняє утворення в них одно- та дволанцюгових розривів. Внаслідок цього блокується синтез ДНК і поділ клітин. Блеоміцин також діє на РНК і синтез білків, проте меншою мірою. Найважливішим фактором, який визначає селективність дії блеоміцину на різні тканини, є внутрішньоклітинна інактивація. Клітини плоского епітелію мають низький вміст блеоміцин-гідролаз і найбільш чутливі до блеоміцину. У чутливих тканинах (як нормальніх, так і неопластичних) часто відзначаються хромосомні аберрації (фрагментація, хроматидні розриви і транслокації).

На відміну від більшості інших цитостатиків, блеоміцин має низьку міелотоксичність, не спричиняє імуносупресії і не є нейро- та кардіотоксичним. Такий профіль токсичності блеоміцину дає змогу застосовувати його у комбінації з іншими протипухлинними препаратами.

**Фармакокінетика.**

Блеоміцин застосовують парентерально. Після внутрішньовенної болюсної ін'екції препарату у дозі  $15 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла концентрація блеоміцину в плазмі крові становила 1-10 МО/мл. Після внутрішньом'язової ін'екції препарату у дозі  $15 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла максимальна концентрація блеоміцину в плазмі крові досягалась через 30 хвилин і становила близько 1 МО/мл. При введенні препарату шляхом безперервної інфузії у дозі  $30 \times 10^3$  МО на добу протягом 4-5 днів середня рівноважна концентрація блеоміцину в плазмі крові становила 0,1-0,3 МО/мл.

**Розподіл.** Блеоміцин швидко розподіляється у тканинах організму, найвищі концентрації відзначаються у шкірі, легенях, очеревині і лімфатичних вузлах. Низькі концентрації – у кістковому мозку. Блеоміцин не виявляється у цереброспінальній рідині після

внутрішньовенного введення. Об'єм розподілу блеоміцину у людини становить близько 22 л і перевищує об'єм позаклітинної рідини. Блеоміцин зв'язується з білками плазми тільки незначною мірою.

**Біотрансформація.** Механізм біотрансформації блеоміцину ще не повністю вивчений. Інактивація блеоміцину відбувається шляхом ферментативного розщеплення з допомогою блеоміцин-гідролази, переважно у плазмі крові, печінці та інших органах, і меншою мірою – у шкірі та легенях.

**Виведення.** Період напіввиведення блеоміцину становить 2-3 години. У разі безперервної внутрішньовенної інфузії цей показник може збільшитися до 9 годин. Близько двох третин дози блеоміцину екскретується у незміненому вигляді із сечею, ймовірно, шляхом клубочкової фільтрації. Більша частина дози виводиться протягом 8-12 годин.

Швидкість виведення дуже залежить від функції нирок. При введенні звичайних доз концентрації блеоміцину у плазмі крові пацієнтів з порушеннями функції нирок значно вища.

Досвід свідчить, що блеоміцин важко видалити з організму за допомогою діалізу.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Плоскоклітинний рак голови та шиї, стравоходу і шийки матки.
- Хвороба Ходжкіна і неходжкінські лімфоми.
- Рак яєчка (несеміномні та семіномні пухлини).
- Паліативна внутрішньоплевральна терапія злюкісного плеврального випоту.

Блеоміцин практично завжди застосовують у комбінації з іншими протипухлинними препаратами та/або променевою терапією.

### **Протипоказання.**

- Гострі легеневі інфекції.
- Виражені порушення функції легенів і розлади легеневого кровообігу.
- Атаксія-телеангіектазія.
- Підвищена чутливість до блеоміцину.

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

При комбінованому застосуванні блеоміцину з карmustином, мітоміцином С, циклофосфамідом та метотрексатом зростає ймовірність легеневої токсичності.

Попередня або супутня променева терапія на ділянку грудної клітки збільшує частоту і тяжкість токсичних уражень легенів. У пацієнтів, які лікувалися блеоміцином, ризик розвитку легеневої токсичності зростає при введенні кисню під час оперативних втручань. Тому концентрації кисню в дихальних сумішах рекомендується знижувати як під час операції, так і у післяопераційний період.

При комбінованій терапії блеоміцином і алкалоїдами барвінку у пацієнтів з раком яєчка відзначався синдром, схожий на хворобу Рейно: ішемія периферичних частин тіла, яка з часом могла привести до некрозу цих частин (пальців рук і ніг, носа).

### **Особливості застосування.**

Лікування блеоміцином слід здійснювати під пильним наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів, бажано у спеціалізованому медичному закладі.

В процесі лікування блеоміцином необхідно проводити систематичний контроль функції легенів, а також рентгенологічні дослідження грудної клітки.

Хоча легенева токсичність блеоміцину значно зростає при перевищенні кумулятивної дози  $400 \times 10^3$  МО ( $225 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла), вона може відзначатися при набагато нижчих дозах, особливо у літніх хворих, пацієнтів з порушеннями функції нирок, осіб з наявними

легеневими захворюваннями, хворих, які отримували променеву терапію на ділянку легенів, а також пацієнтів, які отримують кисень.

При появі кашлю, задишки, крепітуючих хрипів в базальних відділах легень або дифузного сітчастого малюнка на рентгенограмі грудної клітки (будь-якого з цих симптомів) слід припинити введення препарату до з'ясування, що не токсична дія блеоміцину є причиною зазначених вище явищ.

Не існує специфічної терапії легеневих токсичних ефектів, спричинених блеоміцином. В деяких випадках введення кортикостероїдів дає певний позитивний ефект.

Літні пацієнти більш чутливі до блеоміцину.

Враховуючи можливу тератогенну дію блеоміцину, пацієнти (і чоловіки, і жінки) повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії.

При роботі з цитостатиками слід дотримуватися загальноприйнятих заходів безпеки. Необхідно запобігати попаданню розчинів блеоміцину на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат усе ж таки потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води.

Невикористані залишки препарату і відходи потрібно знищувати шляхом спалювання при температурі 800° С.

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

Немає достатньо даних для оцінки потенційного ризику при застосуванні блеоміцину вагітним. Блеоміцин проникає через плацентарний бар'єр. Враховуючи фармакологічні властивості блеоміцину, він може зашкодити плоду при застосуванні в період вагітності. Тому слід уникати призначення блеоміцину в період вагітності, особливо в перший тримесстр.

Під час лікування блеоміцином годування груддю необхідно припинити.

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

Вплив блеоміцину на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами дотепер не досліджувався. Виходячи з фармакологічного профілю препарату, такий вплив не очікується.

#### *Спосіб застосування та дози.*

Препарат застосовують парентерально: шляхом внутрішньом'язових, внутрішньовенних, внутрішньоarterіальних та внутрішньоплевральних ін'єкцій/інфузій, а також шляхом підшкірних ін'єкцій.

Рекомендується розраховувати дози залежно від площи поверхні тіла пацієнта.

#### *Схема лікування плоскоклітинного раку*

- Препарат вводять шляхом внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій у дозі  $10-15 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла один раз на тиждень.
- Препарат вводять шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю 6-24 години у дозі  $10-15 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу 4-7 днів поспіль кожні 3-4 тижні.

#### *Схема лікування хвороби Ходжкіна і неходжкінських лімфом*

- Препарат вводять шляхом внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій у дозі  $5-10 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла один раз на тиждень. Через ризик розвитку анафілактичних реакцій початкову дозу для хворих на лімфому можна знизити до  $2-3 \times 10^3$  МО. У разі відсутності гострої реакції на введення препарату подальшу терапію можна продовжити у звичайній дозі.

### Схема лікування раку яєчка (несеміномні та семіномні пухлини)

- Препарат вводять шляхом внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'екцій у дозі  $10-15 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла один або два рази на тиждень.
- Препарат вводять шляхом внутрішньовенних інфузій тривалістю 6-24 години у дозі  $10-20 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу 5-6 днів поспіль кожні 3-4 тижні.

### Паліативна внутрішньоплевральна терапія злюкісного плеврального випоту

- При монотерапії блеоміцином препарат вводять внутрішньоплеврально одноразово у дозі до  $60 \times 10^3$  МО. Детальна інформація щодо лікування міститься у спеціальній літературі (с різними протоколами терапії, деякі рекомендують застосування вищих доз блеоміцину).

Загальна доза блеоміцину не повинна перевищувати  $400 \times 10^3$  МО ( $225 \times 10^3$  МО/м<sup>2</sup> поверхні тіла). Перевищення цієї дози можливе лише у разі, коли ретельне дослідження функції легенів показує можливість продовження терапії.

Рекомендації щодо корекції доз для літніх пацієнтів наведені у таблиці.

Вік (роки)	Загальна доза	Доза на тиждень
80 і більше	$100 \times 10^3$ МО	$15 \times 10^3$ МО
70-79	$150-200 \times 10^3$ МО	$30 \times 10^3$ МО
60-69	$200-300 \times 10^3$ МО	$30-60 \times 10^3$ МО
до 60	$400 \times 10^3$ МО	$30-60 \times 10^3$ МО

У разі одночасного проведення променевої терапії дози блеоміцину необхідно зменшувати, оскільки опромінені тканини більш чутливі до блеоміцину.

Дози препарату також необхідно коригувати при комбінованій хіміотерапії.

При наявності у пацієнта порушень функції нирок дози коригують таким чином:

- При концентрації креатиніну у сироватці крові 177-354 мкмоль/л (2-4 мг/100 мл) дози знижують на 50%.
- При концентрації креатиніну у сироватці крові понад 354 мкмоль/л (4 мг/100 мл) дози знижують більше ніж на 50%.

### Внутрішньом'язові ін'екції

Вміст флакона розчиняють у 1-5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Повторні внутрішньом'язові ін'екції в одне місце можуть спричинити місцеві реакції. Тому рекомендується змінювати місця введення блеоміцину.

### Внутрішньовенні ін'екції

Вміст флакона розчиняють у 5-10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять повільно внутрішньовенно протягом 5-10 хвилин.

Не слід вводити препарат швидше, оскільки при цьому створюються високі концентрації блеоміцину у крові і зростає ризик ураження легенів при проходженні крові з високим вмістом блеоміцину через легені.

### Внутрішньовенні інфузії

Необхідну дозу препарату розчиняють у 200-1000 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять шляхом короткої внутрішньовенної інфузії тривалістю близько 30 хвилин або шляхом безперервної інфузії тривалістю декілька днів.

### Внутрішньоартеріальні ін'екції

Вміст флакона розчиняють у 5 мл або більшій кількості 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять внутрішньоартеріально протягом 5-10 хвилин.

### Внутрішньоартеріальні інфузії

Необхідну дозу препарату розчиняють у 200-1000 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять шляхом внутрішньоартеріальної інфузії тривалістю від декількох годин до

декількох днів. Для запобігання тромбозу у місці введення застосовують гепарин, особливо у разі тривалої інфузії.

Ін'єкції або інфузії блеоміцину в артерію, яка живить пухlinу, є більш ефективними порівняно з іншими шляхами системного застосування. Токсичні ефекти при цьому є такими ж, як і при внутрішньовенних ін'єкціях або інфузіях.

#### *Внутрішньоплевральний ін'єкції та інфузії*

$60 \times 10^3$  МО блеоміцину розчиняють у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять внутрішньоплеврально одноразово. При необхідності введення повторюють.

#### *Підшкірні ін'єкції*

Вміст флакона розчиняють не менше ніж у 15 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (концентрація розчину не повинна перевищувати 1000 МО/мл).

Повторні підшкірні ін'єкції в одне місце можуть спричинити місцеві реакції. Тому рекомендується змінювати місця введення блеоміцину.

В більшості випадків позасудинне потрапляння блеоміцину не вимагає вживання спеціальних заходів. В сумнівних випадках (наприклад, коли вводився концентрований розчин або при наявності склерозованих тканин) слід обколоти уражену ділянку 0,9 % розчином натрію хлориду.

#### *Діти.*

Оскільки дотепер немає достатньої інформації щодо застосування блеоміцину у педіатричній практиці, препарат призначають дітям лише в особливих випадках; дози розраховують залежно від площині поверхні тіла пацієнта.

---

#### *Передозування.*

Зважаючи на спосіб застосування і запобіжні заходи, передозування блеоміцину трапляється рідко. Гостра реакція на передозування проявляється артеріальною гіпотензією, підвищеннем температури тіла, тахікардією та загальними ознаками шоку. Лікування – симптоматичне. При розвитку ускладнень з боку дихальної системи застосовують кортикостероїди та антибіотики широкого спектра дії.

#### *Побічні реакції.*

Як і більшість протипухлинних препаратів, блеоміцин може спричиняти гострі і відстрочені токсичні ефекти. Можуть відзначатися такі симптоми гострої токсичності, як анорексія та підвищена втомлюваність. Можливий біль у місці ін'єкції або в ділянці пухлини, а також артеріальна гіпотензія і оклузія вен при внутрішньовенному введенні.

#### *З боку легенів*

Найбільш серйозним небажаним ефектом (який може відзначатися під час або після закінчення лікування блеоміцином у 2-10 % пацієнтів) є інтерстиціальна пневмонія. Якщо вона вчасно не діагностована і не призначене відповідне лікування, це може спричинити необоротний фіброз легенів. Ризик розвитку легеневої токсичності зростає зі збільшенням кумулятивної дози блеоміцину, однак вона може проявлятися навіть при низьких кумулятивних дозах, особливо у літніх хворих, пацієнтів, які отримували променеву терапію на ділянку грудної клітки, а також пацієнтів, які отримують кисень.

Можуть розвиватися зміни у кровоносних судинах легенів, зокрема може знижуватися еластичність стінок судин.

При появі кашлю, задишкі, крепітуючих хрипів в базальних відділах легенів або дифузного сітчастого малюнка на рентгенограмі грудної клітки (будь-якого з цих симптомів) слід припинити введення препарату до з'ясування, що не токсична дія блеоміцину є причиною зазначених вище явищ.

Не існує специфічної терапії легеневих токсичних ефектів, спричинених блеоміцином. В деяких випадках введення кортикостероїдів дає певний позитивний ефект.

### Гіпертермічна реакція

Через 2-6 годин після першого введення блеоміцину може підвищуватися температура тіла. При персистуючій пропасніці може бути необхідним застосування жарознижувальних засобів. Частота випадків гіпертермічної реакції зменшується при наступних введеннях блеоміцину.

### З боку шкіри і слизових оболонок

Найпоширенішими побічними ефектами при терапії блеоміцином (які відзначаються приблизно у половини пацієнтів) є реакції з боку шкіри і слизових оболонок (потовщення і ущільнення шкіри, гіперкератоз, почервоніння, підвищення чутливості і набряк шкірних покривів кінчиків пальців, зміни кольору нігтів, набряк шкіри у місцях, які зазнають тиску, наприклад на ліктях, алопеція, стоматит). Ці побічні ефекти рідко є серйозними і зазвичай минають після завершення курсу лікування. Тяжкість уражень слизових оболонок може зростати при комбінованій хіміотерапії або супутній променевій терапії.

### З боку шлунково-кишкового тракту

Можуть відзначатися нудота і блювання, особливо при високодозовій терапії. В таких випадках призначають антиеметики.

### З боку системи кровотворення

При терапії блеоміцином відзначається лише незначне пригнічення функції кісткового мозку.

### З боку серцево-судинної системи

У пацієнтів з хворобою Ходжкіна, які отримували високі початкові дози блеоміцину, були відзначені епізоди артеріальної гіпотензії.

~~У пацієнтів з пухлинами яєчка, які отримували блеоміцин, відзначалось ураження коронарних артерій.~~

### **Термін придатності.**

Лікарський препарат в оригінальній упаковці – 3 роки.

Відновлений розчин є фізично і хімічно стабільним протягом 7 діб у разі зберігання при температурі не вище 25° С.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин або розчин для ін'єкцій/інфузій слід використовувати негайно. Якщо препарат не використали одразу ж, за тривалістю і умовами його зберігання має стежити відповідальна особа. Зазвичай тривалість зберігання розчинів не повинна перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8° С, за винятком тих випадків, коли приготування і розведення розчинів проводили у контролюваних і валідованих асептичних умовах.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Несумісність.**

Розчини блеоміцину не можна змішувати з розчинами, які містять есенціальні амінокислоти, рибофлавін, аскорбінову кислоту, дексаметазон, амінофілін або фуросемід.

### **Упаковка.**

По 15000 МО у флаконі з безбарвного скла, закупореному пробкою з бутилового каучуку і алюмінієвим ковпачком; 1 флакон у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Люм'єр Фарма», Україна (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника Ніппон Каяку Ко., Лтд., Такасакі Плант, Японія).

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Московський проспект, 13, м. Київ, 04073, Україна.

**Заявник.**

Зайлотек Лімітед / Zylotech Limited.

**Місцезнаходження заявника.**

Веренікіс 2, Егкомі, П.С. 2413 Нікосія, Кіпр.

Verenikis 2, Egkomi, P.C. 2413 Nicosia, Cyprus.

**Дата останнього перегляду.**

*20.05.2017*

*Лу*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Підсумок узгодженого з екс-зарегистрованою РО В, дата 30.05.2017*

*Григорій*