

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

Блеоцин
Bleocin

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество:

Всяка ампула, флакон съдържа bleomycin (като hydrochloride) 15 mg

Помощни вещества:

Не съдържа

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

1. Комбинирана системна химиотерапия на малигнени тумори

- Спиноцелуларен карцином със следните локализации: глава и шия, кожа, бял дроб, хранопровод, шийка на матката, вулва и пенис;
- Герминативно-клетъчен карцином [тестикуларен (семиномен и несеминомен), овариален, медиастинален];
- Малигнен лимфом (ходжкинов и неходжкинов);

Блеомицин е включен в комбинирани химиотерапевтични схеми прилагани с куративна или палиативна цел в съответствие със стадия на заболяването.

2. Инстилация в плевралната или перикардиална кухина за лечение на малигнени изливи – плевродеза, перикардиодеза

Блеомицин се използва като част от симптоматичното лечение в случаите с изливи предизвикващи субективни симптоми (болка, диспнея, кашлица, опресия в гръдния кош) и неповлияващи се от системната химиотерапия. Приложението е независимо от хистологичния тип на първичния тумор. Плевродезата и перикардиодезата са по-често показани при следните заболявания:

- Рак на млечната жлеза;
- Рак на белият дроб;
- Рак на яйчниците;
- Малигнен лимфом – ходжкинов или неходжкином;

4.2. Дозиране и начин на приложение

Блеомицин е показан:

- За системно приложение като: i.v. болус, i.m. инжекция, s.c. инжекция или продължителна s.c. инфузия;

При най-честото системно интравенозно приложение дозирането на лекарственият продукт е според диагнозата, възрастта (с оглед на белодробната токсичност) и телесната повърхност на пациента. При спиоцелуларен карцином със следните локализации: глава и шия, кожа, бял дроб, хранопровод, шийка на матката, вулва и пенис; герминативно-клетъчен карцином [тестикуларен (семиномен и несеминомен), овариален, медиастинален] и

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11435/29.09.05	
681/13.09.05	<i>Мисир</i>



малигнен лимфом (ходжкинов и неходжкинов) дозата е 10-20 mg/m² (виж таблицата за стандартната еднократна доза по-долу).

- Интракавитарно, като краткотрайна инфузия;
(виж таблицата за стандартната еднократна доза по-долу).

Блеомицин се предлага под формата на суха субстанция и се разтваря с физиологичен разтвор или 5% глюкоза преди употреба.

1 ампула, флакон блеомицин 15 mg се разтваря в общ обем 5-20 ml за интравенозно приложение и общ обем от 5 ml за интрамускулно или подкожно приложение. За подкожна продължителна инфузия общият обем е в съответствие с общата доза.

За интракавитарно приложение блеомицин се прилага като кратковременна инфузия и се разтваря до желания обем със физиологичен разтвор (виж таблицата за дозиране).

Дозирането на блеомицина обикновено е установено в подходящи химиотерапевтични комбинирани схеми.

Блеомицин се прилага съгласно терапевтичната схема в седмичен, двуседмичен или месечен интервал.

Стандартните еднократни дози са представени в следната таблица:

Път на въвеждане	Еднократна доза	Приготвяне на инжекционния разтвор
Системно приложение i.v., i.m., s.c.	15 – 20 mg (10 mg/m ²)	Ако се прилага i.m., дневната доза се разделя на две равни дози. Ако се прилага s.c., дневната доза може да се прилага като продължителна инфузия
Интракавитарно приложение		При малигнени изливи
Интраплеврално	60 mg	Разтваря се в 50 – 100 ml
Интраперикардно	15 – 60 mg	Разтваря се в 20 – 30 ml
Интраперитонеално	60 – 90 mg	

При възрастни максималната кумулативна доза на блеомицин с оглед риска от белодробни нежелани лекарствени реакции не трябва да надхвърля следните стойности:

Възраст на пациента	Максималната кумулативна доза
15 – 60 години	400 mg
60 – 70 години	200 – 300 mg
70 – 80 години	150 – 200 mg
> 80 години	100 mg



Дозата при деца, по-малки от 15 годишна възраст се определя индивидуално. Обикновено дозата, която се препоръчва, е 10-15 mg, максимално до 6 лечебни курса. При деца с телесно тегло под 10 kg единичната доза на блеомицин не трябва да надхвърля 0,5 mg/kg. Препоръчват се максимално до 6 лечебни курса.

При деца кумулативната доза на блеомицин е 90 -100 mg.

В случаи на бъбречна недостатъчност дозата трябва да се коригира съобразно серумното ниво на креатинина.

Серумно ниво на креатинин		Дозиране на Блеомицин
mg %	mmol/l	
<2	<177	100%
2 – 4	177 – 354	50%
>4	>354	25% или спиране на лечението

Понастоящем серумните нива на блеомицин не се мониторират.

4.3. Противопоказания

1. Абсолютни

- Тежка белодробна дисфункция или белодробни фиброзни промени установими с рентгенография;
- Остра бъбречна недостатъчност в стадий на олигурия или анурия;
- Уремия;
- Сърдечна недостатъчност;
- Бременност и кърмене;
- Алергия към блеомицин;

2. Относителни

- Бъбречна недостатъчност;
- Сърдечно заболяване с риск за сърдечна недостатъчност;
- Белодробно заболяване с риск за вентилаторна недостатъчност от рестриктивен тип;
- Провеждана в момента лъчетерапия на гърдния кош;
- Възраст над 70 години;
- Активна varicella zoster инфекция;

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

- Терапията с блеомицин трябва да се прилага от лекари с опит в лечението с онкологични лекарства;
- В рамките на лечението с блеомицин се препоръчва проследяване на пациентите чрез: физикален преглед на белия дроб, рентгенография на гърден кош, парциално артериално налягане на O₂ (pAO₂), дифузионен белодробен капацитет на CO (DLCO). Препоръчително е да се извърши проследяване и до два месеца след спиране на лечението. При пациенти със съпътстващо белодробно заболяване и при възрастни пациенти (над 60 години) се препоръчва седмично изследване на стойностите на pAO₂. При спадане на стойностите на pAO₂ с повече от 10 mmHg в две последователни седмици, лечението с блеоцин трябва да бъде незабавно спряно и да се започне прилагане на кортикостероид. Същата мярка трябва да се предприеме и при значително спадане на DLCO. Причини за



прекъсване на лечението и последващи изследвания са също така новопоявили се хрипове, непродуктивна кашлица и повишена температура продължаваща повече от 24 часа след приложението на блеомицин или сигурно несвързана с неговото приложение, т.е. извън периода от 4-5 часа, обичайния период на поява на повишената телесна температура като директна нежелана лекарствена реакция;

- С оглед на белодробната токсичност е необходимо да се редуцира дозата на блеомицин при пациенти над 60 години и пациенти с нарушена бъбречна функция. (виж таблицата по-горе);
- Рискът за белодробна токсичност се повишава също и при случаите с бързо повишаване на плазмените нива на лекарството. Затова винаги е по-сигурно бавното прилагане на блеомицин или като продължителна инфузия, отколкото като i.v. болус. По-малко рисково е и i.m. приложение;
- В случаи на прилагане на блеомицин чрез различни пътища на въвеждане (например интравенозно и мускулно), всички дози се събират в една обща кумулативна доза, която става база за оценка на риска за белодробна токсичност;
- Ако преди това е прилаган пепломицин, неговата доза се прибавя към общата кумулативна доза заедно с дозата на блеомицин, поради адитивното му действие по отношение на белодробния паренхим. Максималната кумулативна доза не се променя;
- Във връзка с потенциалния тератогенен ефект на блеомицин е необходимо да се прилага адекватна контрацепция по време на терапията и 3 месеца след нея;
- При интрамускулно приложение да не се повтаря поставянето на инжекцията на същото място. При поява на болезнени подкожни инфилтрати след интрамускулно приложение по-нататъчно приложение в този участък трябва да се избягва. Ако интрамускулното приложение е болезнено, блеомицин може да се смеси с 1,5 – 2 ml 1% разтвор на тримекаин;
- Попадането на блеомицин извън кръвоносните съдове (екстравазат) не налага прилагането на специални мерки;
- След интраплеврално приложение на блеомицин честата промяна на позицията на пациента е необходима за постигане на равномерно разпределение на блеомицин;

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Противотуморният ефект на блеомицин се потенцира от други онкологични лекарства, с които той се използва в комбинирани протоколи на лечение, главно интеркалатори и нуклеозидни антимерболити. Рискът за белодробна токсичност се повишава при едновременно приложение на други потенциално пневмотоксични лекарства като BCNU (carmustine), mitomycin, busulphan, methotrexate, cyclophosphamide. При едновременно приложение с cisplatinum (CDDP) бъбречната екскреция на блеомицин може да се намали, с последваща олигурия и повишен риск за белодробна токсичност.

Предшестващата или съпътстващата лечение с блеомицин лъчетерапия на гръдния кош може да увеличи риска за белодробна токсичност.

Поради сензибилизирането на белодробната тъкан от блеомицин, рискът за белодробна токсичност се повишава при прилагането на кислород (при анестезия или като симптоматично лечение). Във връзка с това се препоръчва да се намали парциалното налягане на подавания кислород.

При пациенти, лекувани едновременно с блеомицин и винка алкалоиди може да се появи синдром на Рейно по пръстите на ръцете и краката.



4.6. Бременност и кърмене

При предклинични опити с животни е установен тератогенен и канцерогенен ефект на блеомицин. Блеомицин се екскретира чрез майчиното мляко. Във връзка с това бременността и кърменето са абсолютни противопоказания за приложение на блеомицин.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Блеомицин не влияе директно върху способността за шофиране и работа с машини. Блеомицин обикновено се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, включително антиеметици. При такива случаи способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена. Проявата на някои нежелани лекарствени реакции (например повишена телесна температура), също може да повлияе способността за работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- **От страна на белия дроб**

Главната нежелана лекарствена реакция е рискът за интерстициална пневмония и като резултат, белодробна фиброза. Тя се развива на базата на увреждане на малките кръвоносни съдове и загуба на тяхната еластичност. Рискът е значителен при кумулативна доза от 160 mg/m². При кумулативна доза от 450 mg рискът е около 10%. Рискът е зависим и от възрастта. При кумулативна доза до 450 mg и възраст до 50 години рискът е 3%; 5,4% при възраст между 50 и 60 години, до 13,6% при възраст между 60 и 70 години и до 17% над 70 годишна възраст. Рискът се увеличава при съпътстващи белодробни заболявания и в тези случаи е значителен при кумулативна доза от 100 mg. Клиничните симптоми на проявата на белодробна токсичност са: кашлица, диспнея, плеврална болка, хрипове и повишена телесна температура. Основният лабораторен показател за това е намаляването на парциалното артериално налягане на O₂ (pAO₂) и дифузионния белодробен капацитет на CO (DLCO).

В случай на поява на тези симптоми приложението на блеомицин трябва да бъде незабавно прекратено и се препоръчва включването на кортикостероиди и широкоспектърна антибиотична терапия.

- **Алергични реакции**

В някои случаи приложението на блеомицин е било придружено от обрив, сърбеж, включително еритродермия. Тези симптоми обикновено са придружени от повишена телесна температура. Приложението на блеомицин трябва да бъде прекратено незабавно.

- **Повишаване на телесната температура**

Повишаване на телесната температура може да се развие в рамките на 4 – 5 часа след приложението на блеомицин. При случаи на сериозна треска, тъй като тя корелира с еднократната доза, се препоръчва разделянето на дневната доза на 4 до 5 отделни дози, приложени през равни интервали. Приложението на антипиретици и антихистаминици преди и след блеомицин също може да повлияе повишената телесна температура.

- **Кожни реакции**

Кожните реакции са подобни на склеродермията, като хипертрофия, пигментация, деформиране и промяна на цвета на ноктите, сърбящи дерматити, алоpecia и ангуларен стоматит. Вероятността за тези реакции е повишена при кумулативна доза от 150 mg. Необходима е предпазливост при случаи, предразполагащи към тези изменения

- **Лигавични реакции**



Може да се появи лек стоматит след приложението на блеомицин. При съпътстващо лъчелечение на главата и шията този ефект се потенцира и стоматитът би могъл да стане тежък.

- **Гастроинтестинални реакции**

При лечение с блеоцин може да се появи анорексия, гадене, повръщане, по-рядко диария. Всички тези симптоми са слабо изразени.

- **Урогенитални реакции**

Дизурия и полакиурия с ниска степен може да се появят при лечение с блеомицин.

- **Локални реакции**

След повторно интравенозно приложение съдовата стена може да хипертрофира, с последваща облитерация и тромбоза. В тези случаи се препоръчва да се премине на интрамускулно приложение. Възможно е да се появи локален инфилтрат (уплътнение) след интрамускулно приложение. След приложението на блеомицин може да се появи болка в областта на тумора.

При 468 пациенти са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции със следната честота:

Симптом	Честота (риск)
Повишена телесна температура	31,6%
Анорексия	29,9%
Алопеция	27,7%
Оток на крайниците (ръце, крака)	22,8 – 26,6%
Пигментации	18,3%
Промяна в цвета на ноктите	17,3%
Астения	15,8%
Гадене и повръщане	9,8%
Склероза и облитерация на съдовете	8,9%
Деформации на ноктите	8,3%
Хиперестезии	6,6 – 7,6%
Главоболие	7%
Локална болка в тумора	4,9%
Интерстициална пневмония	4,2%
Стоматит	4%
Белодробна фиброза	3,4%

4.9. Предозиране

Не са известни случаи на предозиране при хора. При спазване на всички указания по-горе, предозиране не може да възникне.

Ако по някаква причина възникнат, острите реакции след предозиране биха били: хипотензия, повишена телесна температура, тахикардия и колапс на кръвообращението. Трябва да се приложи адекватно симптоматично лечение. В случаи на “подостро” предозиране реакциите на белодробна токсичност трябва да се лекуват с кортикостероиди и широкоспектърни антибиотици.

5. Фармакологични данни



5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група:

ATC L01DC01

Блеомицин е полипептиден антибиотик, изолиран от култура на гъбичката *Streptomyces verticillus*. Той притежава силен цитостатичен и слаб антимикробен ефект, но няма миелотоксичен ефект. Цитостатичният ефект е фазово специфичен, с максимум в G2 фаза.

В спецификацията MRAPJ (Minimal Requirements for Antibiotic Products of Japan, Минимални изисквания към антибиотичните продукти в Япония) блеомицин хидрохлорид е комплекс от блеомицини A2, A2', B2, B4, B1', които се различават по един радикал в основната молекула. Количествено описание на комплекса е представено в таблицата:

блеомицин A2	55 – 70%
блеомицин A2'	<7%
блеомицин B2	25 – 32%
блеомицин B4	<1%
блеомицин B1'	<1%
B1'+ B2+ B4	<35%

Извънклетъчно блеомицин образува хелатни комплекси с Cu^{++} йони и в тази форма преминава през клетъчната мембрана. Вътреклетъчно комплексът блеомицин – Cu^{++} се освобождава. Свободният блеомицин преминава в клетъчното ядро формирайки феро и активни фери комплекси блеомицин – Fe(III), които могат да свързват свободните радикали O_2^- или OH^\cdot . Посредством тях блеомицин след свързване с ДНК хидролазира своята N-гликозидни връзка. Това е начинът, по който се отделят единични бази, главно тиминови от дезоксирибофосфатните вериги. По нататък разцепването на дезоксирибофосфатните вериги във фосфодиестеразни връзки води до ДНК-фрагментация. Едновременно с това блеомицин инхибира ДНК- и РНК-полимеразите и ДНК-лигазите. По този начин се възпрепятства репарацията на разцепената ДНК. Ефектът на блеомицин е ДНК- специфичен.

5.2. Фармакокинетични данни

Резорбция

След интравенозно болусно приложение на 15 mg/m^2 блеомицин върховата плазмена концентрация достига 1-10 mg/ml. След интрамускулно приложение на 15 mg блеомицин върховата плазмена концентрация от 1 mg/ml се постига след 30 минути. Продължителната 24-часова инфузия на 30 mg блеомицин постига равновесна плазмена концентрация от 0,1-0,3 mg/ml за 4-5 дни. Блеомицин не се резорбира от гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

Блеомицин се разпределя бързо между различните тъкани, с най-висока концентрация в кожата, белия дроб, перитонеума и лимфата. Ниска концентрация се установява в костния мозък. Блеомицин не преминава кръвно-мозъчната бариера. Блеомицин преминава през плацентата в кръвообращението на плода. Обемът на разпределение на блеомицин е $0,27 \pm 0,09 \text{ l/kg}$. Блеомицин се свързва слабо с плазмените протеини.



Биотрансформация

Биотрансформацията на блеомицин не е напълно проучена. Блеомицин се инактивира от блеомицин хидролазата. Последната се намира във всички нормални тъкани и плазмата, с изключение на белия дроб и кожата. При някои тумори (например спиноцелуларен карцином) се наблюдава недостиг на ензима.

Елиминиране

Спадането на плазмените нива следва двуфазна крива след интравенозно приложение на 15 mg, с $t_{1/2}$ (време на полуживот) α - 9,5 min и β - 191 min. След интрамускулно приложение на 15 mg върховата плазмена концентрация се постига след 30 min., с последващо спадане с $t_{1/2}$ 120 min. Площта под кривата (AUC) е 180, респективно 220 mg.min/ml, след i.v., съответно, i.m. въвеждане. Тоталният телесен клирънс на блеомицин е приблизително 1,1 ml/min.kg.

След локално приложение на блеомицин (интраплеврално, интраперитонеално) се установяват около 10 пъти по-високи концентрации на лекарството в сравнение с интравенозно приложение.

Блеомицин се екскретира основно чрез бъбреците, минимално количество се екскретира чрез жлъчката. Четири и 24 часа след въвеждането му, в урината е установен, съответно, 50% и 70% непроменен блеомицин. Блеомицин не може да бъде елиминиран чрез хемодиализа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Необходимо е да се преценят късните или необратимите нежелани лекарствени реакции преди назначаване на лечение с блеомицин, като белодробната фиброза, подробно описана по-горе, както и потенциалния тератогенен и канцерогенен ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Няма

6.2. Несъвместимости

- Блеомицин не трябва да се приготвя в общ разтвор с аминокиселини, рибофлавин,
- аскорбинова киселина, дексаметазон, аминофилин и фуросемид
- При приложение с 5% разтвор на декстроза е необходимо да се използва стъклен флакон

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на Vleocin inj. пакетирани за продажба, е 2 години от датата на производство при спазване на условията на съхранение.

Приготвеният инжекционен разтвор на блеоцин може да се използва 24 часа при спазване на асептични условия на разтваряне и съхранение.

6.4. Специални мерки при съхранение

Vleocin inj. трябва да се съхранява при температура под 25°C на сухо място. Приготвеният инжекционен разтвор на блеоцин трябва да се съхранява при температура под 25°C на защитено от светлина място.

6.5. Данни за опаковката

Безцветен стъклен флакон или безцветна стъклена ампула, с обем 5 ml, съдържащ 15 mg от суха субстанция на блеоцин хидрохлорид. Етикет на български език на ампулата, флакона.

Кутията съдържа 1 ампула, 1 флакон и информационна листовка.



6.6. Указания за приложение

Блеоцин се разтваря преди употреба до желаня обем (виж "Дозиране и начин на приложение") в 0,9% физиологичен разтвор или 5% глюкоза.

7. Притежател на разрешението за употреба

Nippon Kayaku Co., Ltd.

11-2, Fujimi 1 chome, Chiyoda-ku,

Tokyo 102-8172, Japan

8. Регистрационен номер

9700308

9. Последна редакция на текста

Септември 2004г.

