

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мальтин

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005305 - 210119

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Мальтин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Блеомицин

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

**Состав на 1 флакон:**

Действующее вещество: блеомицин 15 ЕД

(в виде блеомицина сульфата)

**Описание:** пористая масса или порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

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

**Код АТХ:** L01DC01

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.*

Блеомицин 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 ЕД/м<sup>2</sup> поверхности тела максимальная концентрация в плазме достигается через 30 минут после введения препарата.

После парентерального введения накапливается в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени – почках, брюшине, лимфатических узлах, мало – гемопозитической ткани. При интраплевральном или внутрибрюшинном ведении 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 больных 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/м<sup>2</sup>.

#### **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**

- Повешенная чувствительность к блеомицину;
- 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, 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**

Блеомицин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

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

### **Способ применения и дозы**

Блеомицин можно вводить внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно или внутриплеврально.

В каждом индивидуальном случае при выборе дозы и режима введения блеомицина следует воспользоваться данными специальной литературы. Дозы рассчитываются на единицу общей площади поверхности тела.

Рекомендуемые дозы:

- внутримышечно или подкожно (в 1-5 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида, чередуя места инъекций) в дозе 10-20 ЕД/м<sup>2</sup> один или два раза в неделю;
- внутривенно струйно (в 5-10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций в течение 5-10 минут) в дозе 10-20 ЕД/м<sup>2</sup> один или два раза в неделю;
- внутривенно в виде 6-24 часовой инфузии (в 200-1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) в дозе 10-20 ЕД/м<sup>2</sup> в течение 4-7 дней каждые 3-4 недели;



- внутривенно и/или внутривенно (в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида после эвакуации максимально возможного количества эксудата) 60 ЕД однократно.

Из-за повышенного риска развития анафилактической реакции у больных злокачественными лимфомами начальная доза может быть снижена (например, до 2-3 ЕД/м<sup>2</sup>). В случае отсутствия острой реакции на введение препарата дальнейшая терапия может быть продолжена в обычной дозе.

Общая суммарная доза блеомицина не должна превышать 400 ЕД. дальнейшее продолжение введения препарата можно осуществлять только после оценки функции легких.

У пожилых пациентов доза препарата определяется следующим образом:

Возраст (годы)	Общая доза	Еженедельная доза
80 и старше	100 ЕД	15 ЕД
70-79	150-200 ЕД	30 ЕД
60-69	200-300 ЕД	30-60 ЕД
Меньше 60	400 ЕД	30-60 ЕД

Введение блеомицина детям только по «жизненным» показателям, определение дозы препарата должно осуществляться из расчета поверхности тела.

У больных с нарушением функции почек доза блеомицина изменяется следующим образом:

- при концентрации креатинина в сыворотке 130-180 мкмоль/л доза препарата должна быть снижена на 50 %;
- при концентрации креатинина в сыворотке более 180 мкмоль/л введение препарата откладывается до нормализации показателей уровня креатинина.

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

#### **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 суммарный доз 150-200 ЕД).

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

### **Передозировка**

**Симптомы:** артериальная гипотензия, лихорадка, учащенный пульс, бронхо-легочные осложнения и общие симптомы анафилактического шока.

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

### **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 больным 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 повышает частоту развития побочных явлений.

### **Особые указания**

- Лечение препаратом должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых препаратов.
- Больным, которым проводится лечение блеомицином, следует регулярно проводить исследование функции легких, а также рентгенографию органов грудной клетки. Токсичность блеомицина увеличивается при достижении кумулятивной дозы 400 ЕД (225 ЕД/м<sup>2</sup>), однако токсическая доза может быть значительно ниже у пожилых пациентов, у больных с нарушением функции почек, с болезнями легких в анамнезе, в случае ранее проводимого облучения легких и 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.
- При язвенном стоматите и аллергической сыпи лечение прекращают.
- Для купирования лихорадки можно принимать жаропонижающие средства.
- Концентрация блеомицина в плазме крови резко увеличивается при введении препарата больным с нарушением функции почек.
- Во время лечения блеомицином и как минимум в течение 3-х 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 водой в течение длительного периода времени.
- Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц.
- Для введения используют свежеприготовленные растворы.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Учитывая, что при применении препарата Мальтин у больных 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 15 ЕД.

По 15 ЕД препарата во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные резиновыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 2 до 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона (для стационаров). Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия  
г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

### **Организация, принимающая претензии потребителей**

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия  
194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Представитель компании  
(по доверенности)



Н.Ю.Малых