

41

ЛАЙБЛЕ 15
Ліофілізат для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення
№ 2071 від 09.09.2010
№ ИА/18303/01/01
від _____

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Блеоміцин для ін'єкцій USP

ЛАЙБЛЕ (LYOBLE)

15 ОД /30 ОД (Ліофілізат)
Внутрішньовенно/Внутрішньом'язово/
Під шкіру

МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом

Склад**ЛАЙБЛЕ 15**

Кожен флакон містить:

Блеоміцину сульфат USP
що відповідає Блеоміцину
(Ліофілізат) 15 ОД**ЛАЙБЛЕ 30**

Кожен флакон містить:

Блеоміцину сульфат USP
що відповідає Блеоміцину
(Ліофілізат) 30 ОД**ОПИС ПРЕПАРАТУ**

Блеоміцину сульфат - антинеопластичний антибіотик, який являє собою очищену суміш глікопептидів, яка отримана в процесі ферментації із застосуванням різновидів *актиноміцетис Streptovercillium*. Суміш **блеоміцину** містить переважно пептиди A_2 та B_2 .

За хімічним складом, Блеоміцин A_2 є сполукою N1- [3- (диметилсульфоніо)пропіл] Блеоміцинамід, та Блеоміцин B_2 є сполукою N1- [4- (аміноімінометил) аміно] бутил] - Блеоміцинамід.

Молекулярна формула **Блеоміцину A_2** – $C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$, а молекулярна формула **Блеоміцину B_2** – $C_{55}H_{84}N_{20}O_{21}S_2$.

Блеоміцину сульфат - це аморфний гігроскопічний порошок білого або жовтувато-білого або кремового кольору. Він дуже легко розчиняється у воді, слабо розчиняється у безводному спирті та практично не розчиняється в ацетоні та ефірі.

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:**Механізм дії:**

Це антинеопластичний антибіотик, активний проти грам-позитивних та грам-негативних бактерій та грибів, але його цитотоксичність перешкоджає його використанню як антиінфекційного засобу.

Блеоміцину сульфат утворює комплексну сполуку з залізом, яка скорочує молекулярний кисень до супероксиду та гідроксильних радикалів, що викликає одно- та дволанцюжкові розриви ДНК, ці реактивні види кисню також індують перехисне окислення ліпідів, окислення вуглеводів та зміни синтезу та деградації простагландинів. Під час проведення випробувань *in vitro* та *in vivo* було виявлено, що **Блеоміцин** спричиняє термінацію клітинного циклу в G_2 та мітозі. При введенні в плевральну порожнину під час лікування злоякісного плеврального випоту **ЛАЙБЛЕ** діє як склерозуючий засіб.

Фармакокінетичні властивості:

Абсорбція: Блеоміцин швидко абсорбується, досягає пікових плазматичних концентрацій після внутрішньом'язового (IM), підшкірного (SC), введення через 30 - 60 хвилин. Системна біодоступність Блеоміцину становить 100% та 70% після IM та SC введення відповідно.

Після IM введення дози від 1 до 10 ОД/м², як пікова концентрація в плазмі, так і АUC зростали пропорційно збільшенню дози.

Після IV (внутрішньовенного) болюсного введення 30 ОД **Блеоміцину** одному пацієнту з первинною зародковою клітиною пухлини головного мозку, піковий рівень спинномозкового ліквору становив 40% від одночасно отриманого плазматичного рівня, до того ж він був досягнутий через дві години після введення препарату.

Розподіл: V_d (об'єм розподілу): 22 л/м²; найвищі концентрації в тканинах шкіри, нирок, легенів, серця; найнижча в яєчках і ШКТ; не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Зв'язування з білком: 1%

Метаболізм: Через декілька тканин, включаючи печінкову, шлунково-кишкового тракту, шкіри, легеневи, ниркову та сироватку. Екскреція: Сеча (від 50% до 70% у якості активного препарату).

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Блеоміцин слід вважати препаратом паліативного лікування. Доведено, що він ефективний при лікуванні наступних новоутворень як у якості окремого засобу, так і в підтверджених на практиці комбінаціях з іншими затвердженими хіміотерапевтичними засобами.



Плоскоклітинна карцинома: Голова та шия, включаючи рот, язик, мигдалини, носоглотку, ротоглотку, синус, піднебіння, губи, слизову оболонку щік, гінгіву, надгортанник, шкіру, гортань, пеніс, шийку матки та вульву.

Лімфоми: хвороба Ходжкіна та неходжкінська лімфома.

Карцинома яєчка: Недифференційована, хоріокарцинома і тератокарцинома.

Плевродез і накопичення плевральної рідини: **Блеоміцин** ефективно застосовується для профілактики плевродезу та накопичення плевральної рідини внаслідок метастатичної карциноми, метастатичної меланоми, карциноми стравоходу та раку яєчників.

Інше: **Блеоміцин** показував відповідну реакцію на деякі ниркові карциноми та саркоми м'яких тканин.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Блеоміцин протипоказано пацієнтам з гіперчутливістю до цього препарату або тим, у кого спостерігалася ідіосинкратична реакція після введення препарату.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Серцеві глікозиди: Антинеопластичні засоби можуть знизити абсорбцію серцевих глікозидів. Зазвичай може негативно впливати під час прийому таблеток дигоксину. **Вияток:** Дігітоксин. **Ризик С:** Слід проводити лікування під відповідним контролем.

Ехінацея: Може зменшити терапевтичний ефект імуносупресантів. **Ризик D:** Слід розглянути внесення корективів до терапії.

Гемцитабін: Може посилити несприятливий/токсичний ефект **Блеоміцину**. Може підвищитися ризик легеневої токсичності. **Ризик D:** Слід розглянути внесення корективів до терапії.

Наталізумаб: Імуносупресанти можуть посилити несприятливий/токсичний ефект Наталізумабу. Зокрема, може бути підвищений ризик виникнення паралельної інфекції. **Ризик X:** Слід уникати таких комбінацій.

Вакцини (неживі організми): Імуносупресанти можуть зменшити терапевтичний ефект вакцин (неживі організми). **Ризик С:** Слід проводити лікування під відповідним контролем.

Вакцини (живі організми): Імуносупресанти можуть посилити несприятливий/токсичний ефект вакцин (живі організми). Можуть розвинути вагінальні інфекції.

Імуносупресанти: Може також знизити терапевтичну реакцію на вакцини. **Ризик X:** Слід уникати таких комбінацій.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

ЛІМФОМА

Хвороба Ходжкіна

Дозування на початковому етапі: Слід застосувати 2 одиниці або менше для введення перших двох доз через можливість виникнення анафілактичної реакції. Якщо гострої реакції не спостерігається, то можна дотримуватися звичайної схеми дозування.

Дозування під час підтримуючої терапії: Слід застосовувати від 0,25 до 0,5 ОД/кг (від 10 до 20 ОД/м²), що вводяться внутрішньовенно (IV), внутрішньом'язово (IM) або підшкірно (SC) один раз або двічі на тиждень. Після 50% покращення слід застосовувати підтримуючу дозу 1 ОД щодня або 5 ОД щотижня із IV або IM введенням.

Неходжкінська лімфома

Дозування на початковому етапі: Слід застосувати 2 ОД або менше для введення перших двох доз через можливість виникнення анафілактичної реакції. Якщо гострої реакції не спостерігається, то можна дотримуватися звичайної схеми дозування.

Дозування під час підтримуючої терапії: Слід застосовувати від 0,25 до 0,5 ОД/кг (від 10 до 20 ОД/м²), що вводяться IV, IM або SC щотижня або два рази на тиждень.

Плоскоклітинна карцинома

Слід застосовувати від 0,25 до 0,5 ОД/кг (від 10 до 20 ОД/м²), що вводяться IV, IM або SC щотижня або два рази на тиждень.

Карцинома яєчка

Слід застосовувати від 0,25 до 0,5 ОД/кг (від 10 до 20 ОД/м²), що вводяться IV, IM або SC щотижня або два рази на тиждень.

Застосування:

ЛАЙБЛЕ може вводитися внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, підшкірним шляхом.

Приготування розчину:

Для внутрішньом'язового або підшкірного введення: Вміст флакону **ЛАЙБЛЕ** 15 ОД слід розчинити у 1–5 мл стерильної води для ін'єкцій, 0,9% натрію хлориду для ін'єкцій або стерильної бактеріостатичної води для ін'єкцій. Вміст флакону **ЛАЙБЛЕ** 30 ОД слід розчинити у 2–10 мл вищевказаних розчинників.

Для внутрішньовенного введення: Вміст флакона з 15 ОД або 30 ОД слід розчинити у 5 мл або 10 мл 0,9% натрію хлориду для ін'єкцій, відповідно та повільно вводити протягом 10 хвилин.

Увага: підготовлений розчин слід використовувати відразу після приготування.

Блеоміцин не слід розчиняти або розбавляти 5% декстрозою у воді або іншими розчинниками, що містять декстрозу.

Парентеральні лікарські засоби потрібно перевіряти візуально на наявність твердих часточок або зміну кольору перед введенням, якщо розчин і контейнер дозволяють це зробити.



ПЕРЕДОЗУВАННЯ:

Немає конкретного антидоту. Гостра реакція на передозування **Блеоміцином**, ймовірно, включатиме гіпотонію, підвищення температури, швидкий пульс та загальні симптоми шоку. Лікування суто симптоматичне. У разі виникнення респіраторних ускладнень пацієнта слід лікувати кортикостероїдами та антибіотиками широкого спектру дії.

ОСОБЛИВІ ВКАЗІВКИ І ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ПІД ЧАС ЗАСТОСУВАННЯ

Рекомендується вводити **ЛАЙБЛЕ** під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. Відповідний контроль лікування та ускладнень можливі лише тоді, коли доступні відповідні діагностичні та лікувальні засоби.

Пацієнтів, які отримують **Блеоміцину** сульфат для ін'єкцій, слід ретельно та постійно обстежувати під час та після проведення лікування. Його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам зі значним порушенням функції нирок або порушеною функцією легенів.

Коли **ЛАЙБЛЕ** застосовується в поєднанні з іншими протипухлинними засобами, може спостерігатися легенева токсичність при зменшених дозах. З метою зниження легеневої токсичності рекомендується здійснювати введення шляхом постійної інфузії, а не I.V. болюсного введення.

Причини для занепокоєння, пов'язані з побічними реакціями:

Пневмонія:

Легеневий фіброз, що загрожує життю: Легеневий фіброз є найбільш важким токсичним явищем, пов'язаним із застосуванням **Блеоміцину**. Найчастішим явищем є пневмонія, періодично прогресуюча до легеневого фіброзу. Частота її появи є вищою у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, які отримують більше 400 ОД загальної дози, але легенева токсичність також спостерігалася і у молодих пацієнтів та пацієнтів, які отримували низькі дози. Деякі опубліковані висновки припускають, що ризик виникнення легеневої токсичності може бути підвищений через застосування **Блеоміцину** в поєднанні з G-CSF (філграстимом) або іншими цитокінами. Однак рандомізовані клінічні дослідження, проведені на сьогоднішній день, не виявили підвищеного ризику виникнення легеневих ускладнень у пацієнтів, які отримували разом **Блеоміцин** та G-CSF. Легенева токсичність спостерігається у 10% пацієнтів з даною схемою лікування. Приблизно в 1% пацієнтів із лікуванням індукованим препаратом неспецифічна пневмонія прогресує до фіброзу легенів та летального випадку. До факторів ризику належать: похилий вік, опромінення легенів, киснева терапія під час або після застосування **Блеоміцину**, нещодавно проведена терапія цисплатином, зниження функції нирок. Токсичність може проявлятися при кумулятивних дозах понад 400 мг, якщо є фактори ризику, і вона мала місце також у молодих пацієнтів.

Найпершим симптомом, пов'язаним з легеневою токсичністю через застосування **Блеоміцину**, є задишка. Її найперша ознака - хрипи.

Контроль: Щоб контролювати прояв легеневої токсичності, рентген грудної клітки слід робити кожні 1 - 2 тижні. Якщо спостерігаються легеневі зміни, лікування слід припинити, доки не можна буде встановити, чи викликані вони застосуванням препарату. Дослідження припустили, що послідовне вимірювання легеневої дифузійної здатності за монооксидом вуглецю (DL_{CO}) під час лікування **Блеоміцину** сульфатом може слугувати показником субклінічної легеневої токсичності. Переконайтесь, що легенева дифузійну здатність за монооксидом вуглецю (DL_{CO}) визначають до початку лікування, а потім щомісяця під час лікування. Переконайтесь, що лікування припиняють, якщо показник DL_{CO} падає нижче 30-35% від показника попереднього лікування.

Через чутливість легеневої тканини до **Блеоміцину** пацієнти, які отримували **Блеоміцин**, піддаються більшому ризику розвитку легеневої токсичності при застосуванні кисневої терапії. Хоча тривалий вплив дуже високих концентрацій кисню є відомою причиною ураження легенів, після введення **Блеоміцину** пошкодження легенів може відбуватися навіть під час застосування більш низьких концентрацій, які зазвичай вважаються безпечними.

Запропоновані заходи профілактики:

1. Підтримуйте FIO₂ на рівні концентрації, наближеної до повітря в кімнаті (25%), під час операції та післяопераційного періоду.
 2. Ретельно контролюйте проведення інфузійної терапії, зосереджуючись більше на введенні колоїдів, а не кристалоїдів.
- Раптове виникнення синдрому гострого болю в грудях, що свідчить про плевроперикардит, рідко виявлялося під час введення **Блеоміцину**. Хоча кожного пацієнта необхідно обстежувати та робити висновки у індивідуальному порядку, подальший курс **Блеоміцину** не вважається протипоказаним.

Щодо легеневих побічних реакцій, які можуть бути пов'язані з внутрішньоплевральним введенням **Блеоміцину**, повідомляється дуже рідко.

Ідіосинкратична реакція: У близько 1% пацієнтів із лімфою спостерігалася важка ідіосинкратична реакція, що складається з гіпотонії, плутанини свідомості, лихоманки, ознобу та хрипів. Ці реакції можуть проявлятися одразу або протягом декількох годин після введення і зазвичай виникають після першої або другої дози; ретельний контроль має важливе значення. Лікування симптоматичне, включаючи застосування розширення об'єму, вазопресорних препаратів, крикостероїдів та антигістамінних препаратів.

Гепатотоксичність: Відомо, що **Блеоміцин** значно мірою виводиться через нирки, і ризик виникнення токсичних реакцій через цей препарат може бути більшим у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Оскільки у пацієнтів літнього віку частіше спостерігається зниження ниркової функції, слід бути обережним у підборі дози, і було б доречно здійснювати контроль функції нирок.

Ниркова токсичність: Може викликати ниркову токсичність.

Причини для занепокоєння, пов'язані з виникненням додаткових захворювань:

Порушення функції нирок: Пацієнти з показником C_{cr} (кліренс креатиніну) менше 35 мл/хв повинні отримувати знижену дозу **Блеоміцину**. Рекомендації щодо зменшення дозування емпіричний характер. Ниркова токсичність виникала нечасто. Ця токсичність може проявитися в будь-який час.



Застосування під час вагітності:

Вагітність Категорія D: **ЛАЙБЛЕ** може завдати шкоди плоду при призначенні цього препарату вагітній жінці. Якщо **Блеоміцин** застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього препарату, пацієнтці слід ознайомитись з можливою небезпекою для плоду. Жінкам, які мають дітородний потенціал, слід порадити уникати вагітності під час терапії із застосуванням **ЛАЙБЛЕ**.

Під час грудного вигодовування: Невідомо, чи виводиться препарат з молоком людини. Жінкам, які отримують **Блеоміцин**, рекомендується припинити грудне вигодовування.

Канцерогенез, мутагенез та порушення фертильності:

Канцерогенний потенціал **блеоміцину** у людини невідомий.

Було виявлено, що **блеоміцин** є мутагеним, під час проведення випробувань, як в пробірці in vitro, так і in vivo.

Вплив **блеоміцину** на фертильність не вивчався.

Застосування у дітей:

Безпека та ефективність застосування **Блеоміцину** для ін'єкцій у дітей не встановлені.

Похилий вік:

У клінічних випробуваннях прояв легеневої токсичності був більш частим у пацієнтів старше 70 років, ніж у молодих пацієнтів. Відомо, що **Блеоміцин** значною мірою виводиться через нирки, і ризик виникнення токсичних реакцій на цей препарат може бути більшим у пацієнтів з порушенням функції нирок. Оскільки у пацієнтів літнього віку частіше спостерігається зниження ниркової функції, слід бути обережним у підборі дози, і є необхідність здійснювати контроль функції нирок.

Інші особливі вказівки і запобіжні заходи під час застосування

Хірургічне втручання: Якщо пацієнт повинен пройти хірургічне втручання, переконайтесь, що хірургічний колектив (включаючи анестезіолога) був попереджений про лікування **Блеоміцином**, і FIO₂ слід підтримувати, якщо це можливо, у концентрації не більше 25%. Для інфузійної терапії слід застосовувати колоїди, а не з кристалоїди, щоб зменшити ризик пошкодження легенів.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

З боку нервової системи: дезорієнтація, слабкість, агресивна поведінка.

З боку серцево-судинної системи: гіпотонія, периферичне звуження судин, церебральний артеріїт, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарду, тромботична мікроангіопатія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, анорексія, стоматит.

З боку кровотворної системи: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку печінки: гепатотоксичність.

З боку метаболічної системи: гіперурикемія.

З боку дихальної системи: задишка, хрипи, легеневий фіброз, пневмонія.

З боку шкіри: алопеція, еритема, висип, кропив'янка, везикули, стрії, гіперпігментація, шкірно-слизова токсичність.

Також було зафіксовано зміни шкіри, пов'язані зі склеродермією, під час контролю за результатами клінічного використання комерційних вакцин.

Інше: лихоманка, озноб, втрата ваги тіла, анафілактична реакція.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.

Зберігати при температурі 2 – 8 °С.

ФОРМА ВИПУСКУ.

ЛАЙБЛЕ 15 –

Кожен флакон містить 15 ОД **Блеоміцину** в картонній упаковці з інструкцією щодо застосування лікарського засобу.

ЛАЙБЛЕ 30 –

Кожен флакон містить 30 ОД **Блеоміцину** в картонній упаковці з інструкцією щодо застосування лікарського засобу.

Вироблено в Індії:
ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД
Багбанія, Бадді-Налагарх роад,
округ Солан (ХП) -174 101

Логотип виробника
МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом



Два-01-01