

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мальтин, 15 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: блеомицин.

Каждый флакон содержит 15 ЕД блеомицина (в виде сульфата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Пористая масса или порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В каждом индивидуальном случае при выборе дозы и режима введения блеомицина следует воспользоваться данными специальной литературы. Дозы рассчитываются на единицу общей 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/м² 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/м² 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/м² 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 экссудата) 60 ЕД однократно.

Из-за повышенного риска развития анафилактической реакции у больных злокачественными лимфомами начальная доза может быть снижена (например, до 2–3 ЕД/м²). 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 введение препарата можно осуществлять только после оценки функции легких.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста 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

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

Дети

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

Способ применения

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к блеомицину.
- Дыхательная недостаточность (фиброз легких, хроническая интерстициальная пневмония).

- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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^2), однако токсическая доза может быть значительно ниже у пожилых пациентов, у больных с нарушением функции почек, с болезнями легких в анамнезе, в случае раннее 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 назначать 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 пациентам с почечной недостаточностью.
- Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Одновременное применение блеомицина с другими противоопухолевыми препаратами может приводить к развитию острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома.
- Во время лечения блеомицином и как минимум в течение 3-х месяцев после, следует использовать надежные методы контрацепции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста во время лечения блеомицином и как минимум в течение 3-х месяцев после должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Блеомицин противопоказан к применению при беременности.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы: крапивница, анафилактические реакции, идиосинкразия (снижение артериального давления, спутанность сознания, лихорадка, озноб, свистящее дыхание).

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния.

Нарушения со стороны сердца: сосудистые нарушения (в т.ч. инфаркт миокарда, синдром Рейно), плевроперикардит.

Нарушения со стороны сосудов: сосудистые нарушения, в т.ч. церебральный артериит, тромботическая микроангиопатия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная пневмония, фиброз легких, кашель, одышка, плеврит с болевым синдромом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, снижение массы тела (при длительном применении).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: 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,

Общие нарушения и реакции в месте введения: повышение температуры тела и озноб (обычно через 2–6 часов после первой инъекции блеомицина, при проведении последующих инъекций значительно уменьшается), 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Артериальная гипотензия, лихорадка, учащенный пульс, бронхолегочные осложнения и общие симптомы анафилактического шока.

Лечение

Лечение симптоматическое. При осложнениях со стороны бронхолегочной системы применяют глюкокортикостероиды и антибиотики широкого спектра.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; другие цитотоксические антибиотики.

Код АТХ: L01DC01.

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения препарата в дозе 15 ЕД/м² поверхности тела максимальная концентрация в плазме достигается через 30 минут после введения препарата.

При интраплевральном или внутрибрюшинном введении системная абсорбция составляет 45 %.

Распределение

После парентерального введения накапливается в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени – почках, брюшине, лимфатических узлах, мало – гемopoэтической ткани.

Связь с белками плазмы крови незначительная.

Биотрансформация

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.

Элиминация

Динамика концентрации в крови описывается биэкспоненциальной 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 экспоненциально 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/м².

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения, если метод разведения не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 15 ЕД препарата помещают во флакон из бесцветного стекла 1 гидролитического класса I типа вместимостью 10 мл. Флакон герметично укупоривают пробкой резиновой для лиофилизатов. Флакон с пробкой обкатывают колпачком алюминиево-пластиковым с надписью «flip off» или без надписи. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерного материала, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона с перегородкой для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 10 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

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.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

Инструкции по приготовлению раствора для инъекций

Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц.

Для введения используют свежеприготовленные растворы.

Раствор для внутримышечного или подкожного введения

Содержимое флакона растворить в 1–5 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Раствор для внутривенного струйного введения

Содержимое флакона растворить в 5–10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или воды для инъекций в течение 5–10 минут.

Раствор для внутривенной инфузии

Содержимое флакона растворить в 200–1000 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Раствор для внутривенного и/или внутривенного введения

Содержимое флакона растворить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида после эвакуации максимально возможного количества экссудата.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Мальтин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.