



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ГРАСТИГЕН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ГРАСТИГЕН®

Международное непатентованное наименование: бендамустин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

В одном флаконе содержится:

действующее вещество: бендамустина гидрохлорида моногидрат 26,1 мг или 104,6 мг (в пересчете на бендамустина гидрохлорид 25 мг или 100 мг);

вспомогательное вещество: маннитол 42,5 мг или 170 мг, соответственно.

Описание

Ллиофилизированный порошок белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевый препарат, алкилирующее средство.

Код АТХ: L01AA09.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Бендамустин является противоопухолевым препаратом с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкиро-

вания. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин, содержащий в своей структуре бензимидазольное кольцо, обладает свойствами антиметаболитов (эффектом, подобным эффектам аналогов пуринов).

Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечноклеточная карцинома, злокачественные новообразования предстательной железы и головного мозга) и *in vivo* – на различных экспериментальных моделях опухолей (меланома, рак молочной железы, саркома, лимфома, лейкоз и мелкоклеточный рак легкого). Бендамустин не демонстрирует или демонстрирует лишь в незначительной степени перекрестную резистентность в человеческих опухолевых клеточных линиях с различными механизмами устойчивости.

Это частично объясняется взаимодействием с ДНК, которое, по сравнению с другими алкилирующими средствами, длится дольше (например, была обнаружена только частичная перекрестная резистентность с другими алкилирующими средствами, такими как циклофосфамид, кармустин или цисплатин).

Кроме того, в клинических исследованиях было обнаружено, что не существует полной перекрестной резистентности между бендамустином и антрациклинами или алкилирующими агентами. Точный механизм действия бендамустина остается неизвестен.

Фармакокинетика

Распределение

При однократной 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м² поверхности тела бета-фаза элиминации ($T_{1/2\beta}$) составляет 28,2 мин. Объем распределения при 30-минутной внутривенной инфузии составляет 19,3 л, при последующем систематическом введении и достижении равновесной концентрации объем распределения составляет от 15,8 до 20,5 л. В системном кровотоке бендамустин активно связывается с белками плазмы (> 95 %), главным образом, с альбумином.

Метаболизм

Бендамустина гидрохлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. *In vitro* бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

Элиминация и экскреция

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной внутривенной инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м² поверхности тела составило 639,4 мл/мин. Около 20 % введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 часов.

Количества экскретируемого с почками неизменного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксibenдамустин > бендамустин > дигидроксibenдамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При 30-70 % опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени (сывороточный билирубин < 1,2 мг/дл), фармакокинетика не имела значимых различий от таковой у пациентов с нормальной функцией печени и почек в отношении максимальной концентрации (C_{max}), времени достижения максимальной концентрации (t_{max}), площади под кривой «концентрация-время» (AUC), периода полувыведения (T_{1/2β}), объема распределения и выведения.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические параметры у пациентов с клиренсом креатинина > 10 мл/мин, в том числе находящиеся на диализе, не отличались существенно от таковых у пациентов с нормальной функцией почек в отношении C_{max}, t_{max}, AUC, T_{1/2β}, объема распределения и выведения.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты старше 84 лет не включались в исследование фармакокинетики бендамустина, у лиц старше 18 и младше 84 лет фармакокинетические параметры значимо не различались.

Показания к применению

- хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена);
- индолентные неходжкинские лимфомы в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии с включением ритуксимаба и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-ой линии;
- терапия первой линии множественной миеломы (II стадия с прогрессированием или III стадия по Дьюри-Сальмону) в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток и у которых имеют-

ся клинические проявления нейропатии на момент постановки диагноза, препятствующие использованию терапии с включением талидомида или бортезомиба.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость;
- период грудного вскармливания;
- беременность;
- нарушения функции печени тяжелой степени тяжести (концентрация билирубина в сыворотке крови > 3.0 мг/дл);
- желтуха;
- супрессия костного мозга тяжелой степени и значительные изменения картины крови (снижение количества нейтрофилов менее $3 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$);
- хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;
- вакцинация против желтой лихорадки;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

Нарушения функции почек тяжелой степени; наличие в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия (такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле ЭКГ в процессе терапии бендамустином); при одновременном применении препарата с ингибиторами или индукторами CYP1A2.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении бендамустина у беременных женщин недостаточны. По результатам доклинических исследований бендамустина гидрохлорид обладает эмбрио-/фетолетальным, тератогенным и генотоксическим действием. Применение бендамустина во время беременности противопоказано. Если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть уведомлена о рисках для еще нерожденного ребенка, и должна находиться под тщательным наблюдением. Необходимо рассмотреть возможность генетического консультирования.

Репродуктивная функция

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции как до, так и во время терапии бендамустином.

Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения и в течение до 6 месяцев после его окончания. До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли бендамустин в грудное молоко, поэтому применение бендамустина противопоказано в период грудного вскармливания. Во время лечения бендамустином грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Монотерапия: бендамустин 100 мг/м² поверхности тела внутривенно в виде 30-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

Неходжкинская лимфома

Монотерапия: бендамустин 120 мг/м² в виде 60-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (не менее 6 циклов).

Множественная миелома

Бендамустин 120-150 мг/м² поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м² внутривенно или внутрь с 1 по 4 день каждые 4 недели, не менее 3 циклов.

Лечение не начинают в случае, если наблюдается снижение числа лейкоцитов и/или тромбоцитов до $< 3 \times 10^9/\text{л}$ или $< 75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. Лечение прекращают или переносят в случае, если наблюдается снижение числа лейкоцитов и/или тромбоцитов до $< 3 \times 10^9/\text{л}$ или $< 75 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. Лечение может быть продолжено в случае, если наблюдается повышение числа лейкоцитов до $> 4 \times 10^9/\text{л}$, и числа тромбоцитов до $> 100 \times 10^9/\text{л}$. Максимальное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов достигается через 14-20 дней с регенерацией через 3-5 недель. В течение перерывов в лечении препарата рекомендуется строгий контроль показателей крови.

В случае негематологической токсичности, сокращение дозы производят на основании наихудшей степени по шкале Общих Критериев Токсичности (Common Toxicity Criteria, CTC) в ходе предыдущего цикла. В случае токсичности 3 степени по шкале CTC рекомендуется сокращение дозы на 50 %. В случае токсичности 4 степени по CTC рекомендуется

прерывание лечения. В случае необходимости коррекции дозы, введение индивидуально рассчитанной уменьшенной дозы производят в дни 1 и 2 соответствующего цикла лечения.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции печени

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (концентрация билирубина в сыворотке крови $< 1,2$ мг/дл). Для пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени (концентрация билирубина в сыворотке крови $1,2-3,0$ мг/дл) рекомендуется сокращение дозы на 30 %. Нет данных о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (концентрация билирубина в сыворотке крови $> 3,0$ мг/дл).

Применение у пациентов с нарушением функции почек

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина > 10 мл/мин. Опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен.

Пациенты детского возраста

На настоящий момент безопасность и эффективность применения бендамустина гидрохлорида для лечения пациентов детского возраста не установлена. Доступные на настоящий момент данные недостаточны для вынесения рекомендаций по дозировке.

Пожилые пациенты

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Способ применения

Внутривенные инфузии длительностью 30-60 минут.

Инфузию проводят под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения химиотерапевтических препаратов.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

Содержимое флакона 25 мг разводят в 10 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения. Содержимое флакона 100 мг разводят в 40 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения. Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит в 1 мл 2,5 мг бендамустина. Сразу после получения прозрачного раствора (обычно через 5-10 минут) необходимая доза бендамустина растворяется в 0,9 % растворе натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается) до получения конечного объема 500 мл. Химическая и физическая стабильность приготовлен-

ного раствора сохраняется не более 3,5 часов при температуре не выше 25 °С и не более 2 суток при температуре от 2 до 8 °С, предварительно помещенного в полиэтиленовый пакет.

С микробиологической точки зрения раствор следует вводить немедленно после приготовления.

Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за продолжительность и условия хранения готового раствора несет приготовившее его лицо.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями бендамустина гидрохлорида являются гематологические нежелательные реакции (лейкопения, тромбоцитопения), дерматологическая токсичность (аллергические реакции), системные симптомы (лихорадка), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота).

Ниже представлены данные, полученные при применении бендамустина гидрохлорида.

Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения(*), лимфопения, тромбоцитопения; часто – кровотечения, анемия, нейтропения; нечасто – панцитопения; редко – недостаточность костного мозга; очень редко – гемолиз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, запор, стоматит; очень редко – геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны сердца: часто – аритмия, стенокардия, кардиальная дисфункция, в частности сердечное биение; нечасто – выпот в полости перикарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность; очень редко – тахикардия; частота неизвестна – мерцательная аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия, гипертензия; редко – острая недостаточность кровообращения; очень редко – флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – нарушение функции легких; очень редко – фиброз легких; частота неизвестна – пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – голово-

кружение, бессонница; редко – сонливость, афония; очень редко – дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция, нарушения кожи (*), крапивница; редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)**.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность (*); редко – анафилактические/анафлактоидные реакции; очень редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – аменорея; очень редко – бесплодие.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекция (*), включая оппортунистические инфекции (например, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция, гепатит В); нечасто – пневмоцистная пневмония; редко – сепсис; очень редко – первичная атипичная пневмония.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – синдром лизиса опухоли; нечасто – миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – воспаление слизистой оболочки, усталость, лихорадка; часто – боль, озноб, дегидратация, анорексия; очень редко – полиорганная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение гемоглобина, повышение концентрации креатинина, мочевины; часто – повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, концентрации билирубина, гипокалиемия.

Описание выборочных нежелательных реакций

Сообщалось об отдельных случаях некроза после непреднамеренного внесосудистого введения, а также синдроме лизиса опухоли и анафилаксии.

Риск развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза возрастает у пациентов, получающих лечение с применением алкилирующих препаратов (вклю-

чая бендамустина). Вторичное злокачественное новообразование может возникнуть через несколько лет после прекращения химиотерапии.

(*) – без дополнительных уточнений

** – комбинированная терапия с применением ритуксимаба

Передозировка

После введения 30 мин инфузии бендамустина каждые 3 недели максимальная переносимая доза (МПД) составила 280 мг/м². Выявлены кардиологические события 2 степени по СТС, подтвержденные ишемическими изменениями ЭКГ и признанные дозолимитирующими.

В ходе последующего исследования при 30 мин инфузии бендамустина на дни 1 и 2 каждые 3 недели, МПД составила 180 мг/м². Дозолимитирующей токсичностью была тромбоцитопения 4 степени. Кардиологическая токсичность не была дозолимитирующей при данном режиме дозирования.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Возможно проведение трансплантации костного мозга и переливания крови (тромбоцитов, концентрированных эритроцитов) или прием гематологических факторов роста в качестве эффективного лечения для контроля гематологических нежелательных реакций.

Диализ бендамустина гидрохлорида и его метаболитов малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В образовании гамма-гидроксибендамустина (М3) и N-десметилбендамустина (М4) посредством печеночного метаболизма задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, цiproфлоксацин, ацикловир, циметидин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови. Индукторы CYP1A2 (например, омепразол, курение) потенциально могут уменьшить плазменные концентрации бендамустина и увеличить концентрацию его активных метаболитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов или индукторов CYP1A2 или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Бендамустин в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами усиливает эффект подавления костного мозга. Прием любых препаратов, усугубляющих общее состоя-

ние пациента или нарушающих функцию костного мозга, может увеличить токсичность бендамустина.

Бендамустин в комбинации с циклоспорином или такролимусом может привести к чрезмерной иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.

Цитостатики могут подавлять выработку антител после применения живой вирусной вакцины и увеличивать риск развития инфекции, что может привести к летальному исходу. Риск увеличивается у пациентов, иммунная функция которых уже нарушена вследствие основного заболевания.

Особые указания

Миелосупрессия

У пациентов, получающих бендамустин, может наблюдаться миелосупрессия. В случае развития вызванной лечением миелосупрессии необходим контроль лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов не менее 1 раза в неделю. Рекомендуемые показатели перед началом следующего цикла лечения: число лейкоцитов и/или тромбоцитов $> 4 \times 10^9/\text{л}$ и $> 100 \times 10^9/\text{л}$, соответственно.

Инфекции

При применении бендамустина наблюдались серьезные и смертельные инфекции, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония (ПП), вирус ветряной оспы (VZV) и цитомегаловирус (ЦМВ). Применение бендамустина может привести к длительной лимфопении ($< 600/\text{мкл}$) и снижению числа CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) ($< 200/\text{мкл}$) в течение не менее 7-9 месяцев после завершения лечения. Лимфопения и снижение числа CD4-положительных Т-клеток более выражены при применении бендамустина в комбинации с ритуксимабом. Пациенты с лимфопенией и низким уровнем CD4-положительных Т-клеток после лечения с применением бендамустина гидрохлорида становятся более восприимчивыми к (оппортунистическим) инфекциям. В случае снижения числа CD4-положительных Т-клеток ($< 200/\text{мкл}$) рекомендуется рассмотрение необходимости проведения профилактики пневмоцистной пневмонии (ПП). В ходе лечения необходим контроль симптомов дыхательной системы у всех пациентов. Пациентов следует проинструктировать о необходимости своевременно сообщать о новых признаках инфекции, включая лихорадку или симптомы со стороны дыхательной системы. При наличии признаков (оппортунистических) инфекций следует рассмотреть необходимость прекращения приема бендамустина гидрохлорида.

Реактивация гепатита В

При применении бендамустина наблюдалась реактивация гепатита В у пациентов, которые являлись хроническими носителями данного вируса. Некоторые случаи привели к развитию острой печеночной недостаточности или к летальному исходу. Перед началом приема бендамустина гидрохлорида пациентам необходимо сдать анализ на наличие вируса гепатита В. Перед началом применения пациентам с положительным результатом анализа на гепатит В (включая пациентов с активной формой заболевания), а также пациентам с положительным результатом анализа на гепатит В в течение лечения необходима консультация врача, специализирующегося в области заболеваний печени и лечения гепатита В. Для носителей вируса гепатита В, которые нуждаются в лечении с применением бендамустина, необходим строгий контроль симптомов активной инфекции гепатита В в течение лечения и на протяжении нескольких месяцев после окончания терапии.

Кожные реакции

Сообщалось о случаях развития кожных реакций. Данные явления включали сыпь, кожные реакции тяжелой степени и буллезную экзантему. Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) и лекарственной сыпи с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), в некоторых случаях с летальным исходом, на фоне приема бендамустина. Врач должен проинформировать пациентов о симптомах данных реакций и необходимости незамедлительного обращения к врачу при развитии данных симптомов. Некоторые явления возникали в случае применения бендамустина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, поэтому точная связь между приемом препарата и их развитием не установлена. При возникновении кожных реакций может наблюдаться их прогрессирование и повышение степени тяжести на фоне дальнейшего лечения. В случае прогрессирования кожных реакций применение бендамустина должно быть приостановлено или отменено. В случае развития тяжелых кожных реакций с подозреваемой связью с приемом бендамустина лечение должно быть отменено.

Нарушения со стороны сердца

В течение лечения с применением бендамустина у пациентов с нарушениями со стороны сердца необходимо строгое наблюдение концентрации калия в крови с назначением добавок, содержащих калий, при $K^+ < 3,5$ мэкв/л, и проведением ЭКГ исследования. Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности при лечении с применением бендамустина. Пациентам с сопутствующими или перенесенными заболеваниями сердца необходимо строгое наблюдение.

Тошнота, рвота

Возможно назначение противорвотного средства для симптоматического лечения тошноты и рвоты.

Синдром лизиса опухоли

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли (СЛО), связанного с применением бендамустина. Начало развития явления чаще всего происходит в течение 48 часов с момента первого введения препарата и, при отсутствии медицинского вмешательства, может привести к острой почечной недостаточности и летальному исходу. До начала терапии необходимо принять решение о проведении таких профилактических мероприятий, как поддержание водного баланса, строгий контроль биохимических показателей крови, в особенности уровня калия и мочевой кислоты, а также применение гипоурикемических препаратов (аллопуринол и расбуриказ). Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза на фоне совместного приема бендамустина и аллопуринола.

Анафилаксия

В ходе клинических исследований часто возникали реакции, связанные с введением бендамустина. Симптомы обычно имеют легкую степень тяжести и включают лихорадку, озноб, зуд и сыпь. В редких случаях возникали тяжелые анафилактические и анафилактоидные реакции. После первого цикла терапии необходимо проведение опроса среди пациентов на предмет возникновения симптомов, которые позволяют предположить развитие реакции, связанных с введением. У пациентов, которые ранее демонстрировали реакции, связанные с лечением, в последующих циклах необходимо принять решение о проведении профилактики развития тяжелых реакций, включая прием антигистаминов, жаропонижающих средств и кортикостероидов.

Пациентам, перенесшим аллергические реакции 3 степени и выше, как правило, прием препарата не возобновляется.

Контрацепция

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием.

Женщинам следует использовать надежные методы контрацепции в течение лечения.

Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в ходе лечения и в течение периода до 6 месяцев после его окончания. До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

Экстравазация

В случае экстравазации следует немедленно прекратить инфузию. Иглу удаляют после короткой аспирации. Затем пораженную область тканей охлаждают. Рука должна быть

поднята. Эффективность применения дополнительного лечения, например, приема кортикостероидов, не установлена.

При обращении с препаратом необходимо избегать вдыхания, контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками (необходимо ношение перчаток и защитной одежды!). При попадании на кожу и слизистые оболочки необходимо промыть их водой с мылом, глаза необходимо промыть физиологическим раствором. По возможности рекомендуется работать на специальных лабораторных столах (с ламинарным потоком воздуха), покрытых водонепроницаемой поглощающей одноразовой фольгой. Беременные сотрудники не допускаются к работе с цитостатическими препаратами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Бендамустин обладает значительным воздействием на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Сообщалось о развитии атаксии, периферической нейропатии, сонливости. Необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг, 100 мг.

По 25 мг или 100 мг бендамустина гидрохлорида во флаконы нейтрального боросиликатного стекла (тип I) янтарного цвета вместимостью 12 мл и 50 мл, соответственно, закупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышечками.

По 1, 2 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в пачку из картона (для стационаров).

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в пачке из картона.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения

Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А.

Ав. Хуан де Гарай 850 2° D, Буэнос-Айрес, Аргентина.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка)

Лаборатория Кемекс С.А.

Насарре, № 3446/54, Буэнос-Айрес, Аргентина.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) / Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А.

Аvenida Эва Перон 5824/30 и улица доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33, Буэнос-Айрес, Аргентина.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Медицинская Исследовательская Компания «МИК»

Россия, 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, строение 1, этаж 2, пом. XIV, офис 205

Тел.: +7 (499) 959-87-07

Факс: +7 (499) 959-87-57

Телефон горячей линии: 8 (800) 234-02-14

Генеральный директор ООО «МИК»



Г.И. Хватова