МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006546/10- 220319
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рибомустин

Регистрационный номер: ЛСР-006546/10

Торговое название: Рибомустин

Международное непатентованное название: бендамустин

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

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: бендамустина гидрохлорид 25 мг/ 100 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 30,0 мг/ 120,0 мг.

Описание

Лиофилизированный порошок белого цвета, микрокристаллический.

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 алкилирования. 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

После однократной 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м^2 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 (М3) и N-десметилбендамустина (М4) в печени задействован изофермент CYP 1A2 цитохрома Р450. *In vitro* бендамустин не ингибирует CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 и CYP 3A4.

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 неизмененного бендамустина и его метаболитов

располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушенной функцией печени: при 30-70% опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функцией 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 ($T_{1/2ß}$), 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,$T_{1/2ß}$, объема распределения и выведения.

Пожилые пациенты: 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 имеются клинические проявления нейропатии на момент постановки диагноза, препятствующие использованию терапии с включением талидомида или бортезомиба.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному 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 х 10^9/л и/или тромбоцитов менее 75 х 10^9/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

Рибомустин предназначен для внутривенного (в/в) введения.

Дозы

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

Неходжкинская лимфома

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

Множественная миелома

Рибомустин 120-150 мг/м^2 поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м^2 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 $< 3\times10^9$/л или $< 75\times10^9$/л, соответственно. Лечение прекращают или переносят в случае, если наблюдается снижение числа лейкоцитов и/или тромбоцитов до $< 3\times10^9$/л или $< 75\times10^9$/л, соответственно. Лечение может быть продолжено в случае, если наблюдается повышение числа лейкоцитов до $> 4\times10^9$/л, и числа тромбоцитов – до $> 100\times10^9$/л. Максимальное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов достигается спустя 14-20 дней с регенерацией через 3-5 недель. В течение перерывов в лечении 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.

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.

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Способ применения

Внутривенные инфузии длительностью 30-60 минут.

Инфузию производят 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 Рибомустина растворяется в 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается) до получения конечного объема 500 мл. После восстановления и разбавления, химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 3,5 часов при температуре 25°С и относительной влажности 60% и в течение 2 дней при температуре от 2°С до 8°С при хранении в полиэтиленовом пакете.

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 нежелательными 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 ≥ 1/10, часто: от ≥ 1/100 до < 1/10, нечасто: от ≥ 1/1000 до < 1/100, редко: от ≥ 1/10 000 до < 1/1000, очень редко < 1/10000, частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Со стороны кровеносной и лимфатической систем:

очень часто – лейкопения(*), лимфопения, тромбоцитопения;

часто – кровотечения, анемия, нейтропения;

нечасто – панцитопения;

редко – недостаточность костного мозга;

очень редко – гемолиз.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота, рвота;

часто – диарея, запор, стоматит;

очень редко - геморрагический эзофагит, желудочно- кишечные кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто - аритмия, стенокардия, кардиальная дисфункция, в частности сердцебиение, гипотензия, гипертензия;

нечасто – выпот в полости перикарда; инфаркт миокарда, сердечная недостаточность;

редко – острая недостаточность кровообращения;

очень редко – тахикардия, флебит;

неизвестно – мерцательная аритмия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – нарушение функции легких;

очень редко - фиброз легких;

неизвестно – пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение.

Со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – головокружение, бессонница;

редко – сонливость, афония;

очень редко – дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – алопеция, нарушения кожи(*), крапивница;

редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз;

неизвестно - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)**.

Со стороны иммунной системы:

часто – гиперчувствительность(*);

редко – анафилактические/анафилактоидные реакции;

очень редко – анафилактический шок.

Со стороны репродуктивной системы:

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.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы):

часто – синдром лизиса опухоли;

нечасто – миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

неизвестно – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

неизвестно – почечная недостаточность.

Общие расстройства и реакции 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 (включая бендамустин). 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 CTC, подтвержденные ишемическими изменениями ЭКГ, и признанные дозолимитирующими.

В ходе последующего исследования при 30 мин инфузии бендамустина в дни 1 и 2 каждые 3 недели, МПД составила 180 мг/м^2. 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 побочных 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-десметил- бендамустина (М4) посредством печеночного метаболизма задействован изофермент CYP1A2 цитохрома Р450. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, 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 состояние 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 $> 4\times10^9$/л и $> 100\times10^9$/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/мкл) и снижению числа CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) (< 200/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/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 расбуриказа). 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 реакций, 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 ангигистаминов, 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 Рибомустином 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 лекарственного препарата для медицинского применения 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 быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг и 100 мг.

Дозировка 25 мг: по 55 мг лиофилизированного порошка во флакон из коричневого стекла I типа объемом 26 мл с резиновой пробкой и развальцованным съемным алюминиевым колпачком, предназначенным только для однократного использования. По 1, 5, 10 или 20 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Дозировка 100 мг: по 220 мг лиофилизированного порошка во флакон из коричневого стекла I типа объемом 60 мл с резиновой пробкой и развальцованным съемным алюминиевым колпачком, предназначенным только для однократного использования. По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден

Производитель

Сенекси-Лабораториз Тиссен СА, Бельгия

Рю де ла Папире 2-6, 1420 Брен-Л'Алле

или

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ, Германия

Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау

Выпускающий контроль качества

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ, Германия

Пфаффенридер Штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен

или

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс. (4942) 650-806

Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва по адресу:

109147, Россия, г. Москва, Марксистская ул. 16

Телефон: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

Менеджер по регистрации  Заболотная Т.С.