МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006546/10-170821
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рибомустин

порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг, 100 мг

Бендамустин

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 170821 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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 инфекции, в том числе с летальным исходом, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония (ПП), инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (VZV) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии

Старая редакция	Новая редакция
	(ПМЛ), в том числе с летальным исходом, главным образом после применения бендамустина в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом.
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.	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 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 появлении симптомов (оппортунистических) инфекций следует рассмотреть необходимость прекращения применения бендамустина. Следует учитывать ПМЛ при дифференциальной диагностике у пациентов с новыми или ухудшающимися неврологическими, психическими или

Старая редакция	Новая редакция
	поведенческими признаками и симптомами. При подозрении на ПМЛ следует провести соответствующее диагностическое обследование и приостановить лечение до исключения ПМЛ.
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.	*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 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	*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),

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*Нарушения со стороны сердца* Во время лечения с применением бендамустина у пациентов с нарушениями со стороны сердца необходим контроль за концентрацией калия в крови с назначением добавок, содержащих калий, при K+ < 3,5 мэкв/л, и проведением ЭКГ исследования.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	*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.	*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 концентрация 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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, у которых ранее отмечались реакции, связанные с лечением, в последующих циклах необходимо принять решение о проведении профилактики развития тяжелых реакций, включая прием антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств и глюкокортикостероидов. У пациентов, перенесших аллергические реакции 3 степени и выше, как правило, применение препарата не возобновляется. *Немеланомный рак кожи* В клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию, включающую бендамустин, наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). Рекомендуется периодически проводить осмотр кожи всех пациентов, особенно у пациентов с факторами риска рака кожи.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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 глюкокортикостероидов, не установлена. При обращении с бендамустином 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

Старая редакция	**Новая редакция**
Беременные сотрудники не допускаются к работе с цитостатическими препаратами.	не допускаются к работе с цитостатическими препаратами.

Старший менеджер по регистрации Проворнова Н.А.