

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РОЗУСТИН, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

РОЗУСТИН, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бендамустин.

РОЗУСТИН, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 26,1 мг бендамустина (в виде гидрохлорида моногидрата) в пересчете 25 мг бендамустина (в виде гидрохлорида).

РОЗУСТИН, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 104,6 мг бендамустина (в виде гидрохлорида моногидрата) в пересчете 100 мг бендамустина (в виде гидрохлорида).

После восстановления каждый мл концентрата содержит 2,5 мг бендамустина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат РОЗУСТИН показан к применению у взрослых.

– Хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена).

– Индолетные 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

Множественная миелома

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.

Коррекция режима дозирования

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 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.

Особые группы пациентов

Пациенты 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 средней степени тяжести (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 (уровень билирубина в сыворотке крови $> 3,0$ мг/дл).

Пациенты 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 пожилого возраста

Отсутствуют доказательства о необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Дети

На настоящий момент безопасность и эффективность применения бендамустина для лечения пациентов детского возраста не установлена. Доступные на настоящий момент данные недостаточны для внесения рекомендаций по режиму дозирования.

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения. Внутривенные инфузии длительностью 30–60 минут.

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бендамустину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- беременность (см. раздел 4.6.);
- 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 3×10^9 /л и/или тромбоцитов менее 75×10^9 /л);
- хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;
- вакцинация против желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 $> 4 \times 10^9$ /л и $> 100 \times 10^9$ /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 (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 ($< 600/\text{мкл}$) 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 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 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 (см. раздел 4.8.).

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 реакции с эозинофилией и системными симптомами (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

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.

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 (аллопуриitol и расбуриказа). Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза на фоне совместного приема бендамустина и аллопуриитола.

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, 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). Рекомендуются периодически проводить осмотр кожи всех пациентов, особенно у пациентов с

факторами риска рака кожи.

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В образовании гамма-гидроксibenдамустина (М3) и N-десметилбендамустина (М4) посредством печеночного метаболизма задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450 (см. раздел 5.2.). Ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир, циметидин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови.

Индукторы изофермента 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 изофермента 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 (см. раздел 4.3.). Риск увеличивается у пациентов, иммунная функция которых уже нарушена вследствие основного заболевания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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.

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 (см. раздел 4.3.).

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.

Лактация

Неизвестно, проникает ли бендамустин в грудное молоко, поэтому применение бендамустина противопоказано в период грудного вскармливания. Во время лечения бендамустина грудное вскармливание необходимо прекратить (см. раздел 4.3.).

Фертильность

До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
инфекция*, включая оппортунистические инфекции (например, опоясывающий лишай, цитомегаловирус, гепатит В)		пневмоцистная пневмония	сепсис	первичная атипичная пневмония	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы) новообразования</i>					
	синдром лизиса опухоли	миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
лейкопения*, тромбоцитопения, лимфопения	кровотечение, анемия, нейтропения	панцитопения	недостаточность костного мозга	гемолиз	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	гиперчувствительность*		Анафилактические/ анафилактические реакции	анафилактический шок	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головная боль	бессонница, головокружение		сонливость, афония	дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром,	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
				неврологические расстройства, атаксия, энцефалит	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	кардиальная дисфункция, в частности сердечная недостаточность, стенокардия, аритмия	выпот в полости перикарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность		тахикардия	мерцательная аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	гипотензия, гипертензия		острая недостаточность кровообращения	флебит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
	нарушение функции легких			фиброз легких	пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
тошнота, рвота	диарея, запор, стоматит			геморрагический эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
					печеночная недостаточность

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
					ость
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	алопеция, нарушения кожи*, крапивница		эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз		синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)**
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
					почечная недостаточность, нефрогенный и несахарный диабет
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
	аменорея			бесплодие	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
воспаление слизистых оболочек, усталость, лихорадка	боль, озноб, дегидратация, анорексия			полиорганная недостаточность	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
снижение показателя гемоглобина, повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	щелочной фосфатазы, билирубин а, гипокалие мия				

* – без дополнительных уточнений.

** – комбинированная терапия с применением ритуксимаба.

Описание отдельных 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.

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 (Росздравнадзор)

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/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса д. 49/5

Телефон: + (374-10) 23-08-96

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: + 375-17-299-55-14
Факс: +375-17-299-53-58
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13
Телефон: 8 (7172) 235-135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25
Телефон: +996-312-21-05-09, +996-312-21-92-86
Факс: +996-312-21-05-08
Электронная почта: dlomt@pharm.kg; ddp-me@elkat.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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 в 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 побочных реакций. Диализ бендамустина гидрохлорида и его метаболитов малоэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA09

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).

Фармакодинамические эффекты

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 алкилатами.

Точный механизм действия бендамустина остается неизвестен.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

После однократной 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м² поверхности тела бета-фаза элиминации ($T_{1/2\beta}$) составляет 28,3 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.

Биотрансформация

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 P450. *In vitro* бендамустин не ингибирует CYP 1A4,

СУР 2С9/10, СУР 2D6, СУР 2Е1 и СУР 3А4.

Элиминация

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина 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: моногидроксibenдамустин > бендамустин > дигидроксibenдамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Печеночная недостаточность

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_{1/2β}), объема распределения и выведения.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические параметры у пациентов с клиренсом креатинина > 10 мл/мин, в том числе находящихся 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.

Лица 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

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

3 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить сразу же после приготовления раствора, если метод разведения не исключает возможности его микробного обсеменения. Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за время и условия хранения готового раствора несет приготовившее его лицо.

После разведения в 0,9 % растворе натрия хлорида допускается хранение не более 48 ч при температуре от 2 до 8 °С и не более 3,5 ч при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной пачке. Не хранить при температуре выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 66,1 мг (соответствует 25 мг бендамустина гидрохлорида) или 264,6 мг (соответствует 100 мг бендамустина гидрохлорида) препарата во флаконы светозащитного стекла тип I, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышечками с надписью «FLIP OFF» или без нее.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Общие меры предосторожности

При обращении с препаратом РОЗУСТИН 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.

Рекомендации для приготовления раствора для инфузий

Инструкция по восстановлению

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 инъекции и встряхивают до полного растворения.

Инструкция по разведению

Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит 2,5 мг/мл бендамустина. После 5–10 минутной экспозиции необходимая доза бендамустина разводится в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается).

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Адрес электронной почты: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +77017076181

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-ой этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000521)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 января 2022 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РОЗУСТИН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.ru>