

ИМАТАНГО®

помалидомид

4 мг, 3 мг, 2 мг, 1 мг

РАЗРУБИ
УЗЕЛ ДВОЙНОЙ
РЕФРАКТЕРНОСТИ



A

удобство дозирования
при побочных явлениях*

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Иматанго® ЛП-№(000399)-(РГ-RU) от 21.10.2021. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иматанго®

АО «Рафарма», 115201, г. Москва, Каширское ш., д. 22, кор. 4
+7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru



ИМАТАНГО®

помалидомид

4 мг, 3 мг, 2 мг, 1 мг



РАЗРУБИ
УЗЕЛ ДВОЙНОЙ
РЕФРАКТЕРНОСТИ

Необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМАТАНГО®

Регистрационный номер: ЛП-№[000399]-[РГ-RU] от 21.10.2021.

Торговое наименование: Иматанго®

Международное непатентованное или группировочное наименование: помалидомид

Лекарственная форма: капсулы

Дозировка: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Механизм действия

Помалидомид обладает прямой антимиеломной тумороцидной активностью, демонстрирует иммуномодулирующее действие и угнетает стромальные клетки, поддерживающие рост опухолевых клеток миеломы. Помалидомид избирательно угнетает пролиферацию и вызывает апоптоз гематопоэтических клеток опухоли. Кроме того, помалидомид угнетает пролиферацию линий клеток множественной миеломы, устойчивых к леналидомиду, и обладает синергизмом с дексаметазоном по способности вызывать апоптоз как чувствительных, так и устойчивых к леналидомиду линий опухолевых клеток. Помалидомид усиливает клеточный иммунитет с участием Т-клеток и природных киллеров и угнетает образование провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли – α , TNF- α , и интерлейкина-6, IL-6) моноцитами. Помалидомид также тормозит ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию клеток эндотелия.

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного приема внутрь величина всасывания помалидомида составляет не менее 73% и его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 2–3 часа. Помалидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Выведение

Средний период полувыведения помалидомида из плазмы крови составляет 9,5 часов у здоровых добровольцев и 7,5 часов у пациентов с множественной миеломой. Средний общий клиренс (CL/F) препарата составляет приблизительно 7–10 л/ч. Помалидомид в значительной степени подвергается биотрансформации, и образующиеся метаболиты выводятся преимущественно через почки. Три основных метаболита, образовавшиеся в результате гидролиза или гидроксилирования с последующей глюкуронидацией, составляют соответственно 23%, 17% и 12% от общего содержания метаболитов в моче.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Помалидомид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия программы предохранения от беременности (см. «Особые указания»).
- Для мужчин: невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе «Особые указания».
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (см. также «Способ применения и дозы»), а также у пациентов, имеющих тромбоз глубоких вен (в том числе в анамнезе).
- У пациентов с наличием факторов риска тромбоэмболий (заболевания сердца или легких, повышенное артериальное давление или повышенная концентрация холестерина в крови, курильщики).
- При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией (см. также «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- У пациентов с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома лизиса опухоли (см. «Особые указания»).
- У пациентов с нейропатией (в том числе и в анамнезе).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Препарат противопоказан во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев применения с соблюдением всех условий предохранения от беременности (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомида на новорожденных, необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность грудного вскармливания и лечения для матери.

Фертильность

У животных помалидомид обладает неблагоприятным влиянием на фертильность и тератогенным эффектом. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода (согласно данным, полученным на крысах).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая начальная доза препарата:

4 мг внутрь 1 раз в день с 1-го по 21-й день повторных 28-дневных циклов

Рекомендуемая доза дексаметазона:

40 мг внутрь 1 раз в день в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого 28-дневного цикла

Для приема внутрь.

Лечение препаратом необходимо начинать и проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении множественной миеломы.

Помалидомид следует принимать каждый день в одно и то же время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы препарата следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Если пациент забыл принять помалидомид в какой-либо день, то на следующий день он должен принять обычную дозу в соответствии с назначением. Пациент не должен изменять дозу препарата для восполнения пропущенной накануне дозы.

Режим дозирования сохраняется или изменяется в зависимости от клинических и лабораторных данных. Лечение должно быть прекращено в случае прогрессирования болезни.

ИЗМЕНЕНИЕ ДОЗЫ ПОМАЛИДОМИДА ИЛИ ПРЕРЫВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Инструкции по прерыванию лечения или изменению дозы помалидомида в связи с нежелательными гематологическими реакциями представлены в таблице ниже:

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ДОЗЫ ПОМАЛИДОМИДА

Токсичность	Изменение дозы
НЕЙТРОПЕНИЯ	
АКН* < 0,5 x 10 ⁹ /л или фебрильная нейтропения (температура > 38,5 °C и АКН < 1 x 10 ⁹ /л)	Прервать лечение помалидомидом, еженедельно выполнять ОАК**
АКН восстановилось до значений > 1 x 10 ⁹ /л	Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг в день
Для каждого последующего снижения < 0,5 x 10 ⁹ /л	Прервать лечение помалидомидом
АКН восстановилось до значений > 1 x 10 ⁹ /л	Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ	
Количество тромбоцитов < 25 x 10 ⁹ /л	Прервать лечение помалидомидом, еженедельно выполнять ОАК**
Количество тромбоцитов восстановилось до значений ≥ 50 x 10 ⁹ /л	Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг в день
Для каждого последующего снижения < 25 x 10 ⁹ /л	Прервать лечение помалидомидом
Количество тромбоцитов восстановилось до значений ≥ 50 x 10 ⁹ /л	Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей

* АКН — абсолютное количество нейтрофилов; ** ОАК — общий анализ крови

Для начала нового цикла лечения помалидомидом количество нейтрофилов должно быть $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

При нейтропении врач должен рассмотреть возможность применения препаратов фактора роста.

При нежелательных реакциях 3-й или 4-й степени, связанных с помалидомидом, лечение необходимо пристановить и возобновить в дозе на 1 мг ниже предшествующей, если по оценке лечащего врача тяжесть нежелательного явления снижается до 2-й или менее степени. Если нежелательные реакции сохраняются после снижения дозы до 1 мг, прием препарата следует прекратить.

В случае появления кожной сыпи 2–3-й степени тяжести следует оценить целесообразность перерыва или прекращения приема помалидомида. Необходимо прекратить и более не возобновлять прием помалидомида при развитии ангионевротического отека, кожной сыпи 4-й степени тяжести, эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) или лекарственную терапию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

При одновременном приеме сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацина, эноксации, флуоксамина) дозу помалидомида необходимо снизить на 50%.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ДОЗЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Токсичность

Изменение дозы дексаметазона

Диспепсия 1–2-й степени	Поддерживать дозу и применять блокаторы гистамина (H_2) или аналогичные средства. Снизить дозу на один уровень при сохранении симптомов
Диспепсия ≥ 3 -й степени	Прервать лечение до ослабления симптомов. Добавить блокаторы гистамина (H_2) или аналогичные средства и снизить дозу на один уровень при возобновлении лечения
Отек ≥ 3 -й степени	Применять диуретики по необходимости и снизить дозу на один уровень
Спутанность сознания и изменения настроения ≥ 2 -й степени	Прервать лечение до разрешения симптомов. При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень
Мышечная слабость ≥ 2 -й степени	Прервать лечение, пока показатель мышечной слабости не станет < 1 -й степени. При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень
Гипергликемия ≥ 3 -й степени	Снизить дозу на один уровень. Применять инсулин или пероральные гипогликемические средства по необходимости
Острый панкреатит	Прекратить лечение дексаметазоном
Другие нежелательные явления ≥ 3 -й степени, обусловленные дексаметазоном	Прервать лечение дексаметазоном, пока значения нежелательных явлений не станут ≤ 2 -й степени. Возобновить лечение, снизив дозу на один уровень

СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА:

ДОЗЫ	НАЧАЛЬНАЯ	1-ГО УРОВНЯ	2-ГО УРОВНЯ
Порядок снижения дозы (пациенты в возрасте ≤ 75 лет):	40 мг	20 мг	10 мг
в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого 28-дневного цикла лечения			
Порядок снижения дозы (пациенты старше 75 лет):	20 мг	12 мг	8 мг
в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого 28-дневного цикла лечения			

Если токсические явления сохраняются более 14 дней, дозу дексаметазона следует снизить на один уровень.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Дети и подростки

Отсутствуют соответствующие данные по применению помалидомида у детей в возрасте 0–17 лет при множественной миеломе.

Пожилые пациенты

Изменение дозы помалидомида у пациентов старше 65 лет не требуется. Для пациентов старше 75 лет начальная доза дексаметазона составляет 20 мг один раз в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого 28-дневного цикла лечения.

Нарушения функций почек

Не требуется изменения дозы помалидомида у пациентов с почечной недостаточностью. В дни гемодиализа помалидомид следует принять после выполнения процедуры.

Нарушения функций печени

Пациентов, у которых значения общего сывороточного билирубина превышали 2,0 мг, не включали в клинические исследования. Нарушение функций печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику помалидомида (см. раздел «Фармакокинетика»). Не требуется изменения начальной дозы помалидомида у пациентов с печеночной недостаточностью, определенной по Чайлд-Пью. Тем не менее, пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций. При необходимости следует уменьшить дозу или прервать прием помалидомида.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткая оценка профиля безопасности

Во время клинических исследований наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

- анемия (45,7%),
- нейтропения (45,3%),
- тромбоцитопения (27%);

среди общих нарушений преобладали:

- утомляемость (28,3%),
- повышение температуры (21%),
- периферические отеки (13%);

среди инфекций и паразитарных заболеваний:

- пневмония (10,7%).
- Как побочное действие периферическая нейропатия зарегистрирована
 - у 12,3% пациентов,
- а венозные эмболические и тромботические нарушения (ВЭТН)
 - у 3,3% пациентов.

Наиболее частыми нежелательными реакциями 3-й или 4-й степени были нарушения со стороны крови и лимфатической системы, включая:

- нейтропению (41,7%),
- анемию (27%),
- тромбоцитопению (20,7%);

среди инфекций и инвазий:

- пневмония (9%);

среди общих расстройств и нарушений в месте введения препарата:

- утомляемость (4,7%),
- повышение температуры (3%),
- периферические отеки (1,3%).

Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией оказалась пневмония (9,3%).

Из других серьезных нежелательных реакций зарегистрированы:

- фебрильная нейтропения (4,0%),
- нейтропения (2,0%),
- тромбоцитопения (1,7%),
- ВЭТН (1,7%).

Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом.

Гематологические осложнения

У пациентов с рецидивирующей/резистентной множественной миеломой в группе нежелательных явлений 3-й или 4-й степени тяжести наиболее часто регистрируется нейтропения; следующие по частоте — анемия и тромбоцитопения. У пациентов необходимо мониторировать нежелательные гематологические реакции, особенно нейтропению. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать о повышении температуры. Врачи должны наблюдать за пациентами в отношении симптомов повышенной кровоточивости, включая носовые кровотечения, особенно при сопутствующей терапии препаратами, повышающими риск кровотечений (см. раздел «Побочное действие»).

Полный анализ крови необходимо выполнить до начала лечения, затем еженедельно — в течение первых 8 недель, далее — 1 раз в месяц. Может потребоваться изменение дозы помалидомида (см. «Способ применения и дозы»), применение кровезаменителей и/или препаратов фактора роста.

Тромбоэмбolicкие осложнения

У пациентов при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном развивались венозные тромбоэмбolicкие нарушения (в основном тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА) и артериальные тромботические нарушения (инфаркт миокарда и инсульт). Пациенты с наличием факторов риска тромбоэмболии, включая предшествующие тромбозы, должны находиться под тщательным наблюдением. Необходимо предпринять все возможные меры для минимизации факторов риска (например, курение, гипертензия, гиперлипидемия). Пациенты и врачи должны следить за признаками и симптомами тромбоэмболий. Пациентов необходимо предупредить, что им следует обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов, как одышка, боли в груди, отеки рук и ног. При отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение антикоагулянтами (такими как ацетилсалациловая кислота,

варфарин, гепарин или клопидогрел), особенно у пациентов с дополнительными факторами риска тромбоза. Решение о проведении профилактических мероприятий принимается после тщательной оценки факторов риска у каждого пациента. В клинических исследованиях пациенты профилактически получали ацетилсалициловую кислоту или другую противотромботическую терапию. Применение эритропоэтических средств сопровождается риском тромботических осложнений, включая тромбоэмболии. Следовательно, эритропоэтические препараты, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоэмболий, должны применяться с осторожностью.

Периферическая нейропатия

Пациентов с периферической нейропатией > 2-й степени тяжести не включали в клинические исследования помалидомида. При решении вопроса о назначении лечения помалидомидом таким пациентам нужно проявлять осторожность.

Синдром лизиса опухоли

Наибольший риск синдрома лизиса опухоли имеется у пациентов с большой опухолевой нагрузкой на момент начала лечения. За этими пациентами должно быть организовано тщательное наблюдение с применением соответствующих профилактических мер.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

ИЗЛ и другие сходные явления, включая случаи пневмонита, наблюдались на фоне лечения помалидомидом. Пациентам с острыми симптомами или необъяснимым ухудшением легочной симптоматики следует провести тщательное обследование для исключения ИЗЛ. В ходе этого обследования лечение помалидомидом должно быть приостановлено, а при подтверждении диагноза ИЗЛ назначена соответствующая терапия. Лечение помалидомидом может быть возобновлено только после тщательной оценки пользы и риска.

Заболевания печени

Выраженное повышение активности аланинаминотрансферазы и концентрации билирубина отмечали у пациентов, принимавших помалидомид (см. раздел «Побочное действие»). Зарегистрированы также случаи гепатита, которые привели к прекращению лечения помалидомидом. Регулярный контроль функции печени рекомендуется в течение первых 6 месяцев терапии помалидомидом, а в последующем — по клиническим показаниям.

Инфекции

Сообщалось о редких случаях реактивации вируса гепатита В (НВ) у пациентов, ранее инфицированных вирусом гепатита В, при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном. В нескольких случаях отмечалось прогрессирование гепатита до острой печеночной недостаточности, в результате чего помалидомид был отменен. До начала лечения помалидомидом необходимо выполнить тест на наличие и активность вируса гепатита В. Для пациентов с положительным тестом на наличие вируса гепатита В рекомендуется консультация врача, имеющего опыт лечения пациентов с вирусным гепатитом В. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении помалидомида и дексаметазона у пациентов, перенесших вирусный гепатит В, включая пациентов с положительным тестом на анти-НВс-антитела, но отрицательным тестом на НВs-антитела. За такими пациентами необходимо установить тщательное наблюдение в течение всего курса терапии для своевременного выявления симптомов и признаков активного заболевания, вызванного вирусом гепатита В.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение помалидомидом необходимо начинать и проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта. Неукоснительное соблюдение всех требований программы предохраниения от беременности должно распространяться на всех пациентов, если достоверно не доказано отсутствие у них детородного потенциала. Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется возвратить в медицинское учреждение. Пациентам не разрешается быть донорами крови, семени или спермы на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомида.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Помалидомид обладает незначительным или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Некоторые побочные действия помалидомида, такие как утомляемость, заторможенность, спутанность сознания и головокружение, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении таких нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения данных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг.

По 4 или 7 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой трехслойной (поливинилхлорид / алюминий / ориентированный полиамид) и фольги алюминиевой. 5 контурных ячейковых упаковок по 4 капсулы или 3 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

АО «Рафарма», Россия, Липецкая область, Тербунский район, поселение Тербунский с/с, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6а.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей: АО «Рафарма», 399540, Российская Федерация, Липецкая область, Тербунский район, село Тербуны, ул. Дорожная, д. 6а. Тел./факс +7 (47474) 2-16-72.

БАРТИЗАР®

Бортезомиб, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 мг



МАЛЕНЬКАЯ ДЕТАЛЬ, ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ ВРЕМЯ

Препарат Бартизар 1 мг позволяет избежать потери излишков препарата при режиме дозирования 1,0 мг/м² или 0,7 мг/м² площади поверхности тела



АО «Рафарма», 115201, г. Москва,
Каширское шоссе, д.22, кор.4,
+7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru



Информация для фармацевтических, медицинских работников. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Бартизар 1 мг. Регистрационный номер: ЛП-003412 от 01.02.2021

Достигайте результатов терапии множественной миеломы у БОЛЬШЕГО числа пациентов

Дозировка бортезомиба, реальные данные
о потере лекарственного вещества*



Препарат Бартизар 1 мг позволяет избежать потери излишков препарата при режиме дозирования 1,0 мг/м² или 0,7 мг/м² площади поверхности тела





РОЗУСТИН®

бендамустин 25 мг, 100 мг

ТЕХНОЛОГИЯ СДЕРЖИВАНИЯ

➤ В терапии *:

- хронического лимфоцитарного лейкоза
- индолентных неходжкинских лимфом в монотерапии при прогрессировании и в комбинированной терапии в качестве 1-ой линии
- множественной миеломы (II стадия ММ с прогрессированием или III стадия по Дьюри-Сальмону)

➤ Двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит *

➤ Не требует коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина >10 мл/мин *



* Инструкция по медицинскому применению препарата
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Информация для специалистов здравоохранения. Для конференций.

АО «Рафарма», 115201,
г. Москва, Каширское шоссе, д.22, кор.4;
+7 (495) 730-16-46; rafarma@rafarma.ru

РОЗУСТИН®

бендамустин 25 мг, 100 мг

Регистрационный номер: ЛП-005075 от 26.09.2018.

Торговое наименование: РОЗУСТИН®.

Международное непатентованное наименование: бендамустин.

Лекарственная форма: Люофизил для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевый препарат, алкилирующее средство.

Фармакологические свойства: Бендамустин является противоопухолевым препаратом с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных свивок молекул одногенетической и двухгенетической ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антиметаболическими свойствами (эффект пуринового аналого). Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, Немецкоточечный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечнонодистальная 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).

Показания к применению:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена).
- Индольные неходжинские 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-Салмону) 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.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести.
- Желтуха.
- Количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцитов менее $75 \times 10^9/l$.
- Хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии.
- Инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией.
- Детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

Способ применения и дозы: При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы. Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения.

Хронический лимфоцитарный лейкоз: Бендамустин 100 мг/м² поверхности тела внутривенно в виде 30 минутной инфузии в 1 и 2 дня каждого 28-дневного цикла (до 8 циклов). В случае развития гематологической токсичности 3-4 степени или негематологической токсичности >2 степени выраженной введение бендамустина должно быть отложено как минимум до восстановления показателей абсолютного количества нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/l$ и количества тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/l$ и/или снижения степени выраженной негематологической токсичности до 1 степени и менее. **Модификация доз при гематологической токсичности:** при развитии токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 50 мг/м². В случае повторного возникновения гематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 25 мг/м². **Модификация доз при негематологической токсичности:** при клинически выраженных признаках 3-4 степени токсичности дозу бендамустина при последующих циклах следует снизить до 50 мг/м².

Неходжинская лимфома: Монотерапия: бендамустин 120 мг/м² в виде 60 минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (до 8 циклов). **Модификация доз при гематологической токсичности:** при развитии токсичности 4 степени доза препарата должна быть снижена до 90 мг/м². В случае повторного возникновения гематологической токсичности 4 степени доза препарата должна быть снижена до 60 мг/м². **Модификация доз при негематологической токсичности:** при развитии токсичности 3-4 степени дозу бендамустина при последующих циклах следует снизить до 90 мг/м².

В случае повторного возникновения негематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 60 мг/м². **Комбинированная терапия:** бендамустин 60 мг/м² поверхности тела внутривенно в виде 30-минутной инфузии ежедневно с 1 по 5 дни, винристин внутривенно в 1 день, преднизолон 100 мг/м² внутривенно ежедневно с 1 по 5 дни каждого 21-дневного цикла.

Многkestинная миелома: Бендамустин 120-150 мг/м² поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м² внутривенно

ВЫДЕРЖКА ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РОЗУСТИН®

Подробную информациюсмотрите в полной инструкции по медицинскому применению препарата.

или внутрь с 1 по 4 день каждые 4 недели. **Применение у пациентов с нарушением функции печени:** На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нормальной функцией печени (концентрация билирубина в сыворотке крови <1,2 мг/дл). При легкой степени печеночной недостаточности препарата следует применять по нормальной дозе. При умеренной (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2,5-10 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или концентрации сывороточного билирубина в сыворотке крови >3 Х ВГН) бендамустин применять нельзя. **Применение у пациентов с нарушением функции почек:** На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин.

Побочное действие: При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий. Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: часто: от >1/100 до <1/10, нечасто: от >1/1000 до <1/100,редко: от >1/10000 до <1/1000,часто не установлено (имеющиеся данные не позволяют определить частоту). **Стороны органов кроветворения:** очень часто – лейкозы, нейтропения, лимфопатии, анемия, тромбопатии; часто – кровотечения. **Стороны системы пищеварения:** очень часто – тошнота, рвота, анорексия, воспаление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, боль в животе, диспепсия; часто – диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина. **Стороны сердечно-сосудистой системы:** часто – аритмия, тахикардия, снижение артериального давления; нечасто – выпот в полости перикарда;редко – острая сосудистая недостаточность. **Стороны дыхательной системы:** часто – нарушение функции дыхания, кашель, одышка, свистящее дыхание, назофорингит. **Стороны нервной системы:** очень часто – головная боль, головокружение, бессонница; часто – нарушение вкуса, тревожность, депрессия;редко – повышенная сонливость, аффония. **Стороны кожи и кожных придатков:** очень часто – аlopекия; часто – кожная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, повышенная ночная потливость, гипергидроз. **Стороны костно-мышечной системы:** очень часто – боль в спине; часто – артрапатия, боль в конечностях, боли в kostях. **Стороны иммунной системы:** часто – реакции гиперчувствительности (аллергический дерматит, крапивница);редко – анафилактические/анафилактоидные реакции. **Стороны репродуктивной системы:** часто – аменорея; очень редко – бесплодие. **Местные реакции:** часто – боль в месте инъекций, эритема;редко – некроз окружающих тканей. **Прочее:** очень часто – повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперуриемия; часто – периферические отеки, гипокалиемия;редко – сепсис.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. Активные метаболиты бендамустина, гамма-гидроксибендамустин (М3) и Н-десметил-бендамустин (М4) образуются под действием P450 CYP1A2. Ингибиторы CYP1A2 (например, флуоксацин, ципрофлоксацин) 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 сблюдать 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 и токсические свойства. Как и другие цитотоксичные бендамустин подавляет выработку антител, усиливая риск инфекции при вакцинации.

Особые указания: На фоне терапии следует регуляризовать, как минимум один раз в неделю контролировать показатели периферической крови и показатели активности «печечных» ферментов. Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило, наблюдается на 14-20 день, восстановление – через 2-3 недель. При использовании бендамустина отмечено изменение функции почек, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек. Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием. Пациентам на фоне терапии и как минимум в течение 6-ти месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг и 100 мг. По 6,1 мг (соответствует 25 мг бендамустина на гидрохлорид) или 264,6 мг (соответствует 100 мг бендамустина гидрохлорида) препарата во флаконах светозащитного стекла тип I, укупоренные резиновыми пробками и обвязаны алюминиевыми колпачками, снабженными пластмассовыми крышечками с надписью «FLIP OFF» или без нее. 1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: Отпускают по рецепту.



РАФАРМА

* Инструкция по медицинскому применению препарата

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Информация для специалистов здравоохранения. Для конференций.