

RIBOMUSTIN® (bendamustin) powder for concentrate for solution for infusion

РИБОМУСТИН (бендамустин) прах за концентрат за инфузионен разтвор

## Листовка за пациента



Прочетете внимателно цялата информация преди да започнете приложението на този лекарствен продукт.

- Запазете листовката. Може да пожелаете да я прочетете отново.
- Ако имате въпроси, обръщайте се към вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на вас и не трябва да се дава на други пациенти. То може да им навреди, дори ако симптомите ми са същите като вашите.

Тази листовка за пациента съдържа:

1. Какво представлява Рибомустин и за какво се прилага?
2. Какво трябва да знаете преди употребата на Рибомустин?
3. Как трябва да се прилага Рибомустин?
4. Какви са възможните нежелани реакции?
5. Как се съхранява Рибомустин?
6. Други данни

Лекарствено вещество: бендамустин хидрохлорид (bendamustine hydrochloride).

- 1 флакон с 55 мг прах за инфузионен разтвор съдържа 25 мг бендамустин хидрохлорид.
- 1 флакон с 220 мг прах за инфузионен разтвор съдържа 100 мг бендамустин хидрохлорид.

Помощно вещество: mannitol (манитол).

Рибомустин се предлага в опаковки от по 5, 10 и 20 флакона с 25 мг бендамустин хидрохлорид

и

1 и 5 флакона със 100 мг бендамустин хидрохлорид.

### 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА РИБОМУСТИН И ЗА КАКВО СЕ ПРИЛАГА?

Рибомустин е цитостатик (противотуморен лекарствен продукт) от групата на алкилизаторите и се прилага за лечение на малигнени (злокачествени) заболявания.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

Fujisawa Deutschland GmbH  
Postfach 80 10 63, 81610 München  
Tel.: (0 89) 45 44-01, Fax: (0 89) 45 44-13 29



Рибомустин се прилага самостоятелно или в комбинация с други антинеопластични (потискащи растежа на клетките) лекарствени продукти в лечението на следните малигнени (злокачествени) заболявания:

- първоначална терапия на напреднал индолентен (безболезнен) неходжкинов лимфом в комбиниран протокол;
- напреднал мултипленен миелом II стадий в прогресия или III стадий (според Салмон и Дюри) в комбиниран протокол с преднизолон;
- хронична лимфолевкемия.

## **2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕДИ УПОТРЕБАТА НА РИБОМУСТИН?**

Рибомустин не трябва да се прилага в следните случаи:

- свръхчувствителност (алергия) към бендамустин и/или манитол;
- бременност, съмнение за бременност и кърмене;
- тежки увреждания на чернодробния паренхим (увреждания на функционалните клетки на черния дроб);
- иктер (жълтеница);
- наличие на тежка костномозъчна супресия (ограничена костномозъчна функция);
- предходни по-сериозни хирургични интервенции до 30 дни преди началото на терапията;
- инфекции, особено такива, протичащи с левкоцитопения (намаление на броя бели кръвни клетки с опасност за разпространение на инфекцията в целия организъм).

Необходимо е особено внимание при прилагането на Рибомустин по отношение на противопоказанията, предпазните мерки и предупрежденията.

- налични сърдечни заболявания (например миокарден инфаркт, тежки смущения в сърдечния ритъм).

Предпоставка е контролирането на заболяването, което се осигурява чрез електрокардиография (ЕКГ). При това трябва да се обърща внимание на изравняване водно-електролитното състояние и особено по отношение на калиевия метаболизъм.

### Деца

Досега няма данни за ефекта и липсата на риск при приложението на Рибомустин при деца.

### Бременност и кърмене

При лечение с Рибомустин трябва да се предприемат мерки за предпазване от забременяване. Рибомустин може да увреди плода. На мъже, които се лекуват с Рибомустин, се препоръчва да не създават деца по време на лечението и до 6 месеца след това. Поради възможността за възникване на дълготраен стерилитет вследствие на лечението с Рибомустин мъжете следва да се консултират за консервиране на сперма. Жените не трябва да забременяват по време на лечението с Рибомустин.



Рибомустин може да действа увреждащо на плода и да засегне развитието на вашето неродено дете. Поради това Рибомустин не трябва да се прилага по време на бременност. Ако лекарят счита приложението на Рибомустин за задължително необходимо по време на бременност, вие трябва да бъдете информирани чрез медицинска консултация относно свързания с лечението риск от увреждане на вашето дете.

В случай че по време на лечението с Рибомустин забременеете, незабавно информирайте вашия лекар и се възползвайте от възможността за генетична консултация.

Ако лекарят счита за задължително необходимо приложението на Рибомустин по време на кърмене, вие трябва да прекратите кърменето.

### Шофиране и работа с машини

По време на лечение с Рибомустин може да се проявят нежелани лекарствени реакции като слабост, умора, гадене, повръщане и реакции на свръхчувствителност със спадане на кръвното налягане, които се отразяват негативно на способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте! Не работете с електрически инструменти или машини! Не предприемайте действия без сигурна опора!

### **Лекарствени и други взаимодействия**

Моля, информирайте вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарствени продукти, респ. ако сте приемали неотдавна, дори такива, които сте си купували сами, без рецепта. Действието на други лекарствени вещества, респ. групи лекарствени вещества, може да бъде повлияно при едновременно лечение с Рибомустин.

При комбиниране на Рибомустин с лекарствени вещества, които потискат функциите на костния мозък, въздействието на Рибомустин и/или на допълнително назначените лекарства върху костния мозък може да се усили. По принцип, всички видове лечение, влошаващи общото състояние на пациента или намаляващи функцията на костния мозък, могат да повишат риска от нежелани реакции на Рибомустин.

Общи указания:

Цитостатиците може да намалят образуването на антитела след ваксинация срещу грип.

Цитостатиците може да повишат риска от инфекция след ваксиниране с живи вирусни ваксини.

### **3. КАК ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА РИБОМУСТИН**

Рибомустин се прилага самостоятелно (монотерапия) или в комбинация с други химиотерапевтици в различни дозировки и режими. Няма “стандартна дозировка”, респ. “стандартен режим”. Някои по-често прилагани в клинични изпитвания дозировки, респ. режими, са описани по-долу. Относно други дозировки, респ. режими, направете справка в специализираната литература или в информация, която може да се получи при поискване.

Лечението не трябва да се иницира или прекъсва, ако левкоцитите и/или тромбоцитите са стигнали стойности от  $\leq 3000/\mu\text{l}$ , респ.  $\leq 75000/\mu\text{l}$ .

При повишаване на стойностите на левкоцитите  $\geq 4000/\mu\text{l}$  и на тромбоцитите  $\geq 100000/\mu\text{l}$  лечението с Рибомустин може да продължи.



Примери за различни дозировки, респ. режими (според показанията):

Неходжкинов лимфом

“Режим ВОР “: Рибомустин 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. в дни 1 – 5, винкристин 2 mg в ден 1, преднизон 100 mg/m<sup>2</sup> в дните 1 – 5; повтаряне на цикъла след 3 седмици.

Мултипленен миелом

“Режим ВР “: Рибомустин 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. в дни 1 + 2, преднизон 60 mg/m<sup>2</sup> в дни 1 – 4; повтаряне на цикъла след 4 седмици.

Хронична лимфотична левкемия

Рибомустин 70 – 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. в дни 1 + 2; повтаряне на цикъла след 4 седмици.

Функционални смущения на черния дроб

На базата на фармакокинетични данни, при пациенти с 30 – 70% обхванат от тумори/метастази черен дроб и нормална или леко понижена чернодробна функция (серумен билирубин <1,2 mg/dl) не е нужна промяна на дозировката.

Намаляване на дозата с 50% се препоръчва при пациенти с 30 – 70% обхванат от тумори/метастази черен дроб и нормална или умерено понижена чернодробна функция (серумен билирубин 1,2 – 3,0 mg/dl). Няма данни за пациенти със стойности на серумния билирубин >3,0 mg/dl.

Функционални смущения на бъбреците

Изхождайки от фармакокинетични данни, при пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min не е нужна промяна на дозата.

**Вид и продължителност на приложение**

Лечението с Рибомустин трябва да се провежда само от лекари с опит в антитуморната терапия. Приложението трябва да се извършва строго съгласно предписанията.

При работата с Рибомустин, както и при всички подобни цитокини, трябва да се съблюдават съответните предпазни мерки.

Рибомустин се прилага като кратка интравенозна (i.v.) инфузия 30 – 60 минути след приготвянето на разтвора съгласно предписанията.

За приготвяне на готовия за разтвор съдържанието на 1 флакон Рибомустин се разтваря напълно във вода за инжекции, както следва:

1 флакон Рибомустин с 20 mg бендамустин хидрохлорид в 10 ml вода за инжекции, като се разклаща;

1 флакон Рибомустин със 100 mg бендамустин хидрохлорид в 40 ml вода за инжекции, като се разклаща.

Веднага след получаване на бистър разтвор (по правило след 5 – 10 минути) общата доза Рибомустин се разрежда с 0,9% (изотоничен) разтвор на натриев хлорид до краен обем около 500 ml. Рибомустин не трябва да се разрежда с други базисни инфузионни разтвори освен с изотоничен разтвор на натриев хлорид. Рибомустин не трябва да се смесва в една инфузия с други субстанции.

Преди започване на терапията с Рибомустин, както и преди всеки следващ терапевтичен курс, трябва да се проведат контролни изследвания на кръвната картина. Острите и системните инфекции трябва да бъдат овладени преди започване на терапията. Активни имунизации не трябва да се правят по време на лечението с Рибомустин. Трябва да се избягват контакти на пациента с полиоваксинирани лица.

Освен това, при интермитиращо (с прекъсвания) приложение на Рибомустин и/или при приложение в комбинация с други потискащи костния мозък субстанции се препоръчва да

Ribomustin

Листовка за пациента

Превод от версията на английски език от март 2006 г.



се контролира кръвната картина в извънтерапевтичния интервал, за да се предприеме коригиране на дозата при необходимост.

При ежедневно приложение на Рибомустин за период по-дълъг от една седмица кръвната картина трябва да се контролира 1 – 2 пъти седмично, за да може терапията да бъде прекратена преждевременно при спадане на левкоцитите до стойности от  $\leq 3000/\mu\text{l}$  и/или на тромбоцитите  $\leq 75000/\mu\text{l}$  (виж раздел “Нежелани лекарствени реакции”).

На регулярни интервали трябва да се контролира сърдечната дейност, както и чернодробните и бъбречните показатели.

При пациенти, на които е правена химио- и/или лъчетерапия, и при пациенти със силно увредена чернодробна и бъбречна функция терапията с Рибомустин трябва да се провежда особено внимателно (виж раздел “Как трябва да се прилага Рибомустин?”)

При прилагане на Рибомустин трябва непрекъснато да се следи за проява на симптоми на предозиране (виж следващия раздел). В такъв случай дозировката се редуцира, приложението на продукта временно се спира или прекратява.

В единични случаи, след неправилни паравазати (инжекции в тъканта извън съдовете) се наблюдават некрози (тъканни промени вследствие на клетъчна смърт). Последствията на паравазата може да бъдат болка и трудно заздравяващи улцерации (язвени образувания). Усещане на парене в областта на инфузионната игла насочва на мисълта за паравазално поставяне.

Паравазалното неправилно инжектиране трябва незабавно да се преустанови. Иглата трябва да се отстрани след кратка аспирация (изсмукване). След това мястото на паравазата трябва да се охлади, най-добре с краткотрайни и често сменяни леденостудени компреси.

Освен това, ръката трябва да се държи вдигната нагоре. Няма еднозначно становище относно други мерки за третиране, например приложение на кортикостероиди.

Няма генерално ограничение на терапията с Рибомустин. При липса на повлияване на тумора, прогресиращо (напредващо) заболяване и/или при друга проява на недопустими нежелани реакции приложението на Рибомустин трябва да се преустанови.

Моля, споделяйте с вашия лекар или фармацевт, ако имате впечатлението, че действието на Рибомустин е твърде силно или твърде слабо.

Ако Рибомустин е приложен в по-голямо количество от предвиденото:

Няма специфичен антидот (противодействащо средство). Като действени контрамерки за овладяване на хематологичните (засягащи кръвната картина) нежелани реакции могат да бъдат направени трансфузии (тромбоцити, еритроцитни концентрати), респ. да се дадат хематологични растежни фактори. Следва напълно да се изчерпят и обичайните мерки за поддържащо лечение.

Липсва опит относно симптоматиката (проявите), които предизвиква Рибомустин при предозиране.

В клинично изпитване фаза I бе установена максимално поносима доза (МПД) на бендамустин хидрохлорид след еднократно болусно приложение:  $215 \text{ mg}/\text{m}^2$ .

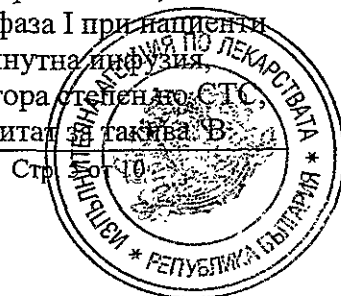
Дозолимитиращите токсичности бяха объркване, летаргия, световъртеж, сърдечни дисфункции (вкл. стенокардии, тахиаритмии, палпитации, чувство на тревожност, изпотявания), сухота в устата и промени на вкуса. В друго изпитване фаза I при пациенти със солидни тумори, в което се прилагаше еднократна доза чрез 30-минутна инфузия,

МПД беше  $280 \text{ mg}/\text{m}^2$ . В това изпитване имаше сърдечни прояви от втора степенно СТС, които не са дозолимитиращи, но по своята клинична релеванция се считат за такива. В

Ribomustin

Листовка за пациента

Превод от версията на английски език от март 2006 г.



други клинични изпитвания фаза I бендамустин се прилагаше многократно: на ден 1 – 4 като болус инжекция (МПД 85 mg/m<sup>2</sup>) или на ден 1 + 2 като 30-минутна кратка инфузия (МПД 180 mg/m<sup>2</sup>). И в двете изпитвания миелосупресията беше със забавена регенерация, дозолIMITИРАЩА, при което тромбоцитопенията беше по-силно изразена отколкото левкоцитопенията.

Тъй като дозолIMITИРАЩАТА нежелана лекарствена реакция на бендамустин в клиничното приложение се проявява като миелосупресия, при предозиране най-вероятно на преден план ще бъдат хематологични нежелани реакции с тромбоцитопения и левкоцитопения. Поради това, следва да се очаква, че нехематологичните нежелани реакции, които лекарственото вещество може да индуцира в условията на клинични изпитвания фаза I преди всичко при болус-инжектиране, но също и при обичайни терапевтични дозировки, ще се проявяват по-често и в по-висока степен. Поради това, при предозиране трябва да се обърне внимание преди всичко на: повръщане, гадене, диария, сухота в устата, промени във вкуса, смущения в сърдечния ритъм, кожни промени, стоматити, невронити, реакции от страна на централната нервна система, покачване на чернодробните и бъбречните стойности, смущения в белодробната функция, локални дразнения, алоpecia, тромбoфлебит.

#### Контрамерки

Не е известен специфичен антидот. Като действени контрамерки за овладяване на хематологичните странични ефекти могат да се извършат трансплантации на костен мозък и трансфузии (тромбоцити, еритроцитни концентрати), респ. да се дават хематологични растежни фактори. Обичайните мерки за поддържащо лечение трябва да се изчерпят напълно.

Бендамустин и неговите метаболити са диализирuеми в ограничена степен.

За обяснения на специфичните термини виж раздел “Нежелани лекарствени реакции”

#### Какво ще стане, ако се пропусне едно приложение на Рибомустин?

Ако се пропусне някое приложение на Рибомустин, по правило е достатъчно следващото приложение да се направи в следващия възможен момент от нормалния дозирoвъчен ритъм.

Последствия от прекъсване на лечението с Рибомустин:

Относно прекъсването, промяната на дозировката или преминаването на друго лекарство решава лекуващия лекар.

#### **4. КАКВИ СА ВЪЗМОЖНИТЕ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ?**

Както всички останали лекарствени продукти и Рибомустин може да има нежелани лекарствени реакции.

За оценяване на нежеланите реакции се използват следните данни за честотата на проявление:

Много често	Повече от 1 на 10 лекувани пациенти
Често	По-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти
Нечесто	По-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1 000 лекувани пациенти
Рядко	По-малко от 1 на 1 000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти
Много рядко	По-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти



## Нежелани лекарствени реакции

Видът и честотата на нежеланите реакции са базирани на данните от клинични изпитвания фаза III и на регистрирани спонтанни нежелани реакции.

### Инфекции и паразитни заболявания

- Много често: инфекция  
Рядко: сепсис  
Много рядко: дихателна недостатъчност

### Разстройства на кръвта и лимфната система

- Много често: левкопения (лимфоцитопения и гранулоцитопения), спадане на хемоглобина, тромбоцитопения  
Често: кръвоизлив, анемия  
Много рядко: хемолитична анемия

Дозолимитиращата нежелана реакция на Рибомустин е най-вече обратимото ограничаване на функцията на костния мозък. Много често се стига до левкоцитопения (лимфоцитопения и гранулоцитопения) и тромбоцитопения (предимно по време на първите терапевтични цикли), при което спадането на левкоцитите е по-силно изразено отколкото това на тромбоцитите. Може да се проявят левкоцитопения и тромбоцитопения от степен III и IV по СЗО. По правило, надирът (най-ниските стойности) на левкоцитите и тромбоцитите се достига след 14 – 20 дни, а регенерацията на костния мозък – след 3 – 5 седмици. Лечението с Рибомустин може да се повтори едва тогава, когато стойностите на левкоцитите са  $\geq 4000/\mu\text{l}$  и на тромбоцитите  $\geq 100000/\mu\text{l}$ .

Наблюдавано е намаление на броя на лимфоцитите. Съотношението CD4/CD8 може да се понижи. Рискът от инфекции (например Herpes zoster) при имunosупресирани пациенти може да се повиши.

### Разстройства на имунната система

- Често: реакции на свръхчувствителност (като алергични дерматити, уртикария)  
Рядко: анафилактична реакция, анафилактоидна реакция  
Много рядко: анафилактичен шок

### Разстройства на обмяната на веществата и храненето

- Често: повишени SGOT (ASAT) и SGPT (ALAT), повишена алкална фосфатаза, повишен билирубин

### Разстройства на нервната система

- Рядко: сънливост, афония



Много рядко: вкусови смущения, парестезия, периферна невропатия, антихолинергичен синдром, неврологични смущения, атаксия, енцефалит, туморлизисен синдром

#### Сърдечни разстройства

Често: сърдечна дисфункция, аритмия, хипотония

Епизодично: перикарден излив

Много рядко: тахикардия, миокарден инфаркт, сърдечно-белодробна недостатъчност

#### Съдови разстройства

Рядко: остра недостатъчност на кръвообращението

Рядко: флебит

Рядко се проявяват локални дразнения и тромбофлебита, преди всичко след поставяне на i.v. болус инжекция. Чрез подаване на Рибомустин за 30 – 60 минути честотата на тези нежелани реакции може да се намали. Много рядко е докладвано за некрози след случайно паравазално подаване.

#### Разстройства на дихателните пътища, гръдния кош и медиастиnum

Често: смущения в белодробната функция

Много рядко: белодробна фиброза, първична атипична пневмония

#### Разстройства на стомашно-чревния тракт

Много често: гадене/повръщане

Често: диария, запек

Много рядко: улцеративен хеморагичен езофагит, гастроинтестинално кървене

#### Разстройства на кожата и подкожната тъкан

Много често: алоpecia (степен 1, 2 по СЗО)

Често: алоpecia (степен 3 по СЗО), кожни изменения

Рядко: еритема, дерматит, сърбеж, макулопапулозен екзантем, хиперхидроза

#### Разстройства на половите органи и млечната жлеза

Често: аменорея

Много рядко: безплодие

#### Общи разстройства

Много често: възпаления на лигавиците





Често: висока температура, болка  
Много рядко: мултиорганна недостатъчност

В случай че наблюдавате у себе си някоя от изброените по-горе нежелани реакции или такива, които не са описани в тази листовка, уведомете вашия лекуващ лекар, за да прецени относно тежестта им и вземе решение за евентуално необходимите по-нататъшни мерки (виж раздел “Вид и продължителност на приложението”). При проявление на непоносими нежелани реакции приложението на Рибомустин следва да се прекрати.

Информирайте вашия лекар или фармацевт, ако наблюдавате нежелани реакции, които не са описани в настоящата листовка за пациента.

## 5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА РИБОМУСТИН?

Съхранявайте лекарствения продукт на недостъпни за деца места. Не го употребявайте след посочената на етикета и опаковката дата на изтичане на срока му на годност.

Указания след отваряне или приготвяне:

Рибомустин не съдържа консерванти. Ето защо, разтворите не трябва да се прилагат повече след изтичане на указаните периоди от време. Отговорност на лицето, което прилага продукта, е да спазва антисептични условия.

Химичната и физичната стабилност на приготвения лекарствен продукт след смесването до посочения инфузионен разтвор (вода за инжекции и изотоничен разтвор на натриев хлорид) е доказана за 2 часа при стайна температура и 24 часа при съхранение в хладилник.

От микробиологична гледна точка приготвеното готовия за употреба лекарствен продукт трябва да се използва веднага, освен ако методът на разреждане изключва риска от микробиологична контаминация.

**Ако приготвеният готов за употреба лекарствен продукт не се използва веднага, прилагащият го е отговорен за времетраенето и условията на съхранение.**

Условия на съхранение:

Съхранявайте при температура не по-висока от 25°C, пазете от светлина.

**Последна редакция на листовката**

Март 2006 г.

## 6. ДРУГИ ДАННИ

Указания за лекарите и медицинските сестри:

Поради потенциално увреждащото плода и канцерогенното действие на продукта, подобно на всички останали цитостатици, за лекарите и медицинските сестри важат повишени мерки за безопасност. При работа с Рибомустин трябва да се избягва инхалиране (вдишване), както и контакт с кожата и лигавиците (да се носят ръкавици, предпазно облекло, евентуално предпазна маска!). Контаминирани (замърсени) части на тялото трябва да се почистят старателно с вода и сапун, а очите да се изплакнат с физиологичен разтвор на натриев хлорид. Доколкото е възможно, се препоръчва извършване на манипулациите на специални предпазни работни плотове с непропускане



течности, повиващо фолио за еднократна употреба. Контаминираните предмети са цитостатични отпадъци и трябва да се унищожават съгласно нормативните актове. Бременни жени от персонала да се изключват от работа с цитостатици.

Моля, спазвайте обичайните за всяка страна указания за цитостатичните отпадъци.

