

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### Ribomustin®

#### 1. Име на лекарствения продукт

Ribomustin®

#### 2. Количествен и качествен състав

Един флакон Ribomustin с 55 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 25 mg bendamustine hydrochloride.

Един флакон Ribomustin с 220 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 100 mg bendamustine hydrochloride.

#### 3. Лекарствена форма

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

#### 4. Клинични данни

##### 4.1 Показания

Лечение от първа линия на напреднали индолентни неходжкинови лимфومي в комбиниран протокол.

Напреднал мултиплиенен меланом стадий II с прогресия или стадий III (по Salmon and Durie) в комбинация с преднизон.

Хронична лимфоцитна левкемия.

##### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ribomustin се прилага интравенозно.

Разтворът на Ribomustin трябва да се приготвя съгласно указанията за приложение и се прилага като кратка инфузия за 30 – 60 минути.

За приготвянето на готов за употреба разтвор съдържанието на флакона Ribomustin се разрежда по следния начин:

- Разтваря се един флакон, съдържащ 25 mg bendamustine hydrochloride, в 10 ml вода за инжекции чрез разклащане.
- Разтваря се един флакон, съдържащ 100 mg bendamustine hydrochloride, в 40 ml вода за инжекции чрез разклащане.

Веднага след получаване на бистър разтвор (обикновено след 5 – 10 минути) общата доза Ribomustin се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид, за да се получи крайният обем от около 500 ml.

Ribomustin може да се разрежда само с изотоничен разтвор на натриев хлорид и с никакви други разтвори за инжекции.

Ribomustin се прилага самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти в различни дозировки и режими. Няма „стандартна дозировка“ или



“стандартен режим”. Тук по-долу са описани някои често употребявани в условията на клинични изпитвания дозировки или режими. Относно други дозировки или режими, моля, направете справка в медицинската литература или в информация, която може да получите при поискване.

Лечението не трябва да се иницира и не трябва да се прекъсва, ако левкоцитите и/или тромбоцитите спаднат до стойности съответно  $\leq 3000/\mu\text{l}$  или  $\leq 75000/\mu\text{l}$ .

Лечението с Ribomustin може да продължи, след като левкоцитите се повишат до стойности  $\geq 4000/\mu\text{l}$ , а тромбоцитите до стойности  $\geq 100000/\mu\text{l}$ .

Също така, препоръчва се стриктно мониториране на кръвната картина в извън-терапевтичните интервали, когато в терапевтични курсове Ribomustin се прилага интермитиращо и/или в комбинация с други миелосупресиращи лекарствени продукти с цел коригиране на дозировката при необходимост.

Няма опит в приложението на bendamustin при деца (виж 4.3). Понастоящем не може да се правят препоръки за употребата на продукта при деца.

При пациенти с предходна химио- и/или лъчетерапия Ribomustin трябва да се прилага с особено внимание (виж 4.3). Трябва непрекъснато да се внимава за признаци на предозиране (виж 4.9). При необходимост дозировката трябва да се намали, приложението да се прекъсне или прекрати.

Приложението на Ribomustin трябва да се прекрати в случай че туморът не се повлиява, в случай на прогресия на болестта и/или проява на непоносими нежелани реакции.

Примери за различни дозировки и режими (според показанията):

Неходжкинов лимфом

“Режим ВОР “: Ribomustin  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  i.v. в дните 1 – 5, vincristin i.v. 2 mg в ден 1, prednisone  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  i.v. в дни 1 – 5; повтаряне на цикъла след 3 седмици.

Мултипленен миелом

“Режим ВР “: Ribomustin  $120 - 150 \text{ mg}/\text{m}^2$  i.v. в дните 1 + 2, prednisone  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  i.v. или перорално в дни 1 – 4; повтаряне на цикъла след 4 седмици.

Хронична лимфатична левкемия

Ribomustin  $70 - 100 \text{ mg}/\text{m}^2$  i.v. в дните 1 + 2; повтаряне на цикъла след 4 седмици.

Пациенти с увредена чернодробна функция:

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  $<1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ ) 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  $1,2 - 3,0 \text{ mg}/\text{dl}$ ). Няма данни за пациенти със стойности на серумния билирубин  $>3,0 \text{ mg}/\text{dl}$ .

Пациенти с увредена бъбречна функция:

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

### 4.3 Противопоказания

Ribomustin не трябва да се прилага в следните случаи:

- свръхчувствителност (алергия) към bendamustine hydrochloride и/или mannitol;



- бременност, съмнение за бременност и по време на кърмене;
- тежки увреждания на чернодробния паренхим;
- жълтеница;
- наличие на тежка костномозъчна супресия и тежки промени в кръвната картина;
- предходни по-сериозни хирургични интервенции до 30 дни преди началото на терапията;
- инфекции, особено такива, протичащи с левкоцитопения (риск от генерализиране на инфекцията).

*Относително противопоказание за прилагането на Ribomustin:*

- болни със сърдечни заболявания като миокарден инфаркт и тежки ритъмни нарушения.

Пациентите с анамнестични данни за тежки разстройства на сърдечната дейност (например миокарден инфаркт, исхемична болест на сърцето, аритмии) трябва внимателно да се мониторира по време на лечението с Ribomustin. Разстройствата на сърдечната дейност може да се контролират с помощта на ЕКГ и да се предприемат поддържащи мерки. Също така, трябва да се внимава за балансиране на водно-електролитния метаболизъм, по-специално по отношение на калиевия метаболизъм.

**Карциногенност:**

Bendamustine hydrochloride е карциногенен при животни. Това може да се отнася и за човека.

**Употреба при деца:**

Няма опит по отношение на ефикасността и безопасността при употребата на Ribomustin при деца.

**4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

Лечението с Ribomustin трябва да се провежда само под надзора на лекар с опит в антитуморната терапия. По време на приложението трябва строго да се съблюдават указанията.

**Методи за предпазване от забременяване:**

Препоръчва се приложение на методи за предпазване от забременяване. Bendamustine hydrochloride може да има тератогенни и мутагенни свойства. Мъжете пациенти не трябва да създават деца по време на и до 6 месеца след лечението. Преди лечението с bendamustine hydrochloride те трябва да потърсят съвет относно консервирането на сперма поради възможността за необратим стерилитет. Жените не трябва да забременяват по време на лечението.

**Паравазация:**

Паравазацията може да предизвика болка и трудно заздравяващи улцерации. Усеждането на парене в мястото на поставяне на инфузионната игла може да е сочещи паравазално приложение.



Паравазалното инжектиране трябва незабавно да се прекрати. Иглата да се извади след кратка аспирация. След това мястото на паравазата трябва да се охлади, за предпочитане със сменяеми компреси.

Ръката да се вдигне нагоре. Добавъчно лечение като приложение на кортикостероиди не дава отчетливи ползи.

Както при останалите цитотоксични лекарствени продукти, при работа с Ribomustin е необходимо да се вземат подходящи предпазни мерки (виж 6.6).

Поради потенциала за тератогенност и мутагенност и карциногенността на Ribomustin се препоръчват по-строги мерки за безопасност на медицинските сестри. При работа с Ribomustin трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или лигавиците (да се носят ръкавици, предпазно облекло и маска!).

Контаминираните части на тялото да се изплакват внимателно с вода и сапун, очите да се изплакват с физиологичен разтвор. Препоръчва се по възможност да се работи върху специални безопасни плотове (покрити с ламинат) с непроницаемо за течности абсорбиращо фолио за еднократна употреба. Контаминираните предмети представляват цитотоксични отпадъци и трябва да се унищожават в съответствие със стандартните правила. Бременните жени от персонала да се изключват от работа с цитостатици.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Когато Ribomustin се комбинира с миелосупресивни лекарствени продукти ефектът на Ribomustin и/или съпътстващите лекарствени продукти върху костния мозък може да се усили. По принцип, всяко лечение, влошаващо здравословното състояние на пациента или увреждащо костномозъчната функция, може да увеличи токсичността на Ribomustin.

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия.

Обща информация:

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

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

#### 4.6 Бременност и кърмене

Bendamustine hydrochloride е тератогенен и мутагенен и може да бъде и ембриотоксичен. Поради това bendamustine hydrochloride не трябва да се прилага по време на бременността. В случай че е жизнено наложително показан за лечение на бременна жена рискът от увреждане на детето по време на лечението трябва да се прецени от медицински консилиум. В случай на забременяване по време на лечението трябва да се потърси генетична консултация.

Приложението на bendamustine hydrochloride по време на кърмене е противопоказано (виж 4.3).

Ако приложението на bendamustine hydrochloride по време на кърмене стане неизбежно от терапевтична гледна точка, препоръчва се прекратяване на кърменето.



#### 4.7 Ефекти върху възможността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, по време на лечение с Ribomustin може да се проявят нежелани лекарствени реакции като слабост, уморяемост, гадене, повръщане и реакции на свръхчувствителност със спадане на кръвното налягане и тези ефекти може да се отразят негативно върху способността за шофиране и работа с машини. Поради тези причини пациентите трябва да бъдат инструктирани да не управляват автомобили или други моторни превозни средства, да не работят с инструменти или машини и да не предприемат действия без здрава опора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Естеството и честотата на нежеланите лекарствени реакции са извлечени от клинични изпитвания фаза III и от спонтанни съобщения. Те се класифицират като много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), необичайни (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000) или много редки (<1/10000).

##### Инфекции и инфестации

Много често: инфекция

Рядко: сепсис

Много рядко: белодробна недостатъчност

##### Разстройства на кръвта и лимфната система

Много често: левкопения (лимфоцитопения и гранулоцитопения), спадане на хемоглобина, тромбоцитопения

Често: кръвоизлив, анемия

Много рядко: хемолиза.

Дозоограничаващата нежелана лекарствена реакция на bendamustine hydrochloride е увреждане на функцията на костния мозък, което обичайно е обратимо. Обичайно левкоцитопения (лимфоцитопения и гранулоцитопения) и тромбоцитопения (предимно по време на началния период на лечение). Възможно е да настъпи левкопения и тромбоцитопения от степен III и IV по скалата на СЗО. По правило, надирът (най-ниските стойности) на левкоцитите и тромбоцитите се достига след 14 – 20 дни, регенерацията настъпва след 3 – 5 седмици. Лечението с Ribomustin може да се повтори едва тогава, когато стойностите на левкоцитите са  $\geq 4000/\mu\text{l}$  и на тромбоцитите  $\geq 100000/\mu\text{l}$ . Възможно е съотношението CD4/CD8 да се понижи. Наблюдавана е редуция на броя на лимфоцитите. 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 ASAT и ALAT, повишена алкална фосфатаза, повишен билирубин

### Разстройства на нервната система

Рядко: сънливост, афония

Много рядко: вкусови смущения, парестезия, периферна сензорна 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 циркулационна недостатъчност

Рядко: флебит

Локални дразнения и тромбозите може да се проявят, особено след поставяне на интравенозна болус инжекция. Чрез подаване на Ribomustin за 30 – 60 минути този ефект може да се намали. Има изолирани съобщения за некрози след случайно паравазално приложение.

### Разстройства на дихателните пътища, гърдния кош и мелиастинума

Често: белодробна дисфункция

Много рядко: белодробна фиброза, първична атипична пневмония

### Разстройства на стомашночревния тракт

Много често: гадене/повръщане

Често: диария, запек

Много рядко: хеморагичен езофагит, гастроинтестинално кървене

### Разстройства на кожата и подкожната тъкан

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

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

Рядко: еритема, дерматит, сърбеж, макулопапулозен обрив, хиперхероза



## Разстройства на половите органи и млечната жлеза

Често: аменорея  
Много рядко: безплодие

## Общи разстройства

Много често: възпаления на лигавиците  
Често: висока температура, обостряне на болка  
Много рядко: мултиорганна недостатъчност.

## 4.9 Предозиране

### Симптоматика:

В клинично изпитване фаза I беше установена максимално допустимата доза (МДД) на bendamustine hydrochloride след еднократно болусно приложение: 215 mg/m<sup>2</sup>. Дозолимитиращата токсичност беше объркване, летаргия, световъртеж, кардиална дисфункция (вкл. стенокардия, тахиаритмия, палпитации, чувство на тревожност, изпотявания), сухота в устата и вкусови промени. В едно по-нататъшно изпитване фаза I при пациенти със солидни тумори и след приложение на 30-минутна инфузия МДД беше 280 mg/m<sup>2</sup>. В това изпитване се проявиха кардиални реакции от втора степен по СТС, които не бяха дозолимитиращи, но се приеха за дозолимитиращи поради тяхната клинична релеванция. В по-нататъшни клинични изпитвания фаза I беше определена МПД след многократно приложение. Bendamustine hydrochloride се прилагаше на ден 1 – 4 като болус инжекция или на ден 1 + 2 като 30-минутна кратка инфузия. МДД беше съответно 85 mg/m<sup>2</sup> и 180 mg/m<sup>2</sup>. И в двете изпитвания дозолимитираща беше миелосупресията със забавена регенерация. Тромбоцитопенията беше по-силно изразена отколкото левкоцитопенията.

Тъй като дозолимитиращата нежелана реакция на bendamustine hydrochloride обичайно е миелосупресия, хематологичните нежелани реакции, асоциирани с левкоцитопения, тромбоцитопения и анемия, вероятно ще бъдат преобладаващите събития при предозиране. Също така, очаква се нехематологичните нежелани реакции, настъпващи в клиничните изпитвания фаза I главно след болус инжекция, но и при обичайни терапевтични дози, да настъпват по-често и с по-голям интензитет.

Поради това, при предозиране трябва да се вземат под внимание нехематологични ефекти като повръщане, гадене, диария, сухота в устата, вкусови промени, сърдечни аритмии, кожни промени, стоматит, невропатия, реакции от страна на централната нервна система, повишение на чернодробните и бъбречните показатели, смущения в белодробната функция, алоpecia, локални дразнения и тромбофлебит.

### Контрамерки:

Не е известен специфичен антидот. Като ефикасни контрамерки за овладяване на хематологичните нежелани реакции могат да се извършат трансплантации на костен мозък и трансфузии (тромбоцити, еритроцитни концентрати) и да се дават хематологични растежни фактори. Обичайните мерки за супортивна терапия трябва да се изчерпят напълно.

Bendamustine hydrochloride и неговите метаболити се поддават на диализа в малка степен.



## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични лекарствени продукти, алкилизиращи агенти, АТС код: L01AA. Bendamustine hydrochloride представлява алкилизиращ антитуморен лекарствен продукт с бифункционално алкилизиращо действие. Антинеопластичният и цитотиден ефект на bendamustine hydrochloride се основава по същество на кръстосаното свързване на единични и двойни ДНК спирали посредством алкилизация. В резултат на това функциите на ДНК матрикса и синтеза на ДНК, както и поправянето ѝ се отслабват. Същевременно, няма обективни данни, че bendamustine hydrochloride притежава допълнителни антиметаболитни свойства (аналогичен на пурина ефект).

Антитуморният ефект на bendamustine hydrochloride е демонстриран в няколко проучвания *in vitro* в различни човешки туморни клетъчни линии (рак на гърдата, недреноклетъчен и дребноклетъчен белодробен рак, карцином на яйчниците и различни левкемии) и *in vivo* в различни експериментални туморни модели с тумори на мишки, плъхове и тумори от човешки произход (меланом, рак на гърдата, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен рак).

Bendamustine hydrochloride показва никаква или слаба кръстосана резистентност в човешки туморни клетъчни линии с различни механизми на лекарствена резистентност, което най-малкото отчасти се дължи на сравнително персистиращо ДНК взаимодействие (например, установена беше само частична кръстосана резистентност с други алкилизиращи агенти като cyclophosphamide, BCNU или cisplatin). Също така, показано беше, че няма пълна кръстосана резистентност на bendamustine hydrochloride с антрацилини или алкилизиращи вещества.

Клинично изпитване при мултипленен меланом:

В едно проспективно, многоцентрово, рандомизирано, отворено клинично изпитване бяха включени 131 пациенти с напреднал мултипленен меланом стадий II с прогресия или стадий III (по Salmon and Durie). Лечението от първа линия с bendamustine hydrochloride в комбинация с prednisone (BP) беше сравнено с лечение с melphalan и prednisone (MP). Дозировката беше bendamustine hydrochloride 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. на дни 1 + 2 или melphalan 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. на ден 1, всеки от тези продукти в комбинация с преднизон. Пациентите на лечение с BP имат статистически значимо по-дълъг среден (медиана) период без прогресия в сравнение с пациентите на лечение с MP (15 спрямо 12 месеца, p = 0,02). Средното време до неуспеха на лечението е 14 месеца с BP и 9 месеца с MP (p = 0,016). Продължителността на ремисията е 18 месеца с BP и 12 месеца с MP (p = 0,018). Разликата в общата преживяемост не е статистически значима (35 месеца с BP спрямо 33 месеца с MP). Токсичността и в двете терапевтични рамена беше приемлива.

Клинично изпитване при индолентен неходжкинов лимфом:

В едно проспективно, многоцентрово, рандомизирано, отворено клинично бяха включени 164 пациенти с напреднал индолентен неходжкинов лимфом. Пациентите страдаха от лимфومي от хистологичните типове центроцитен (cc) и центробластно-центроцитен (cb/cc), както и от лимфоплазмоцитен/лимфоплазмоцитоиден имуноцитом (LP-IC). Пациентите бяха лекувани с bendamustine hydrochloride, vincristin и prednisone (BOP) или с cyclophosphamide, vincristin и prednisone (COP). Дозировката беше bendamustine hydrochloride 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. на дни 1 – 5 или cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. на дни 1 – 5, всеки един от тези продукти в комбинация с vincristin и prednisone. Средното време





(медиана) до неуспеха на лечението е 33 месеца при лечение с ВОР и 21 месеца при лечение с СОР. Пациентите, отговорили на лечението с ВОР, имат статистически значимо по-дълго време до прогресията в сравнение с пациентите на СОР (58 месеца спрямо 28 месеца,  $p = 0,037$ ). Предимството на средната обща преживяемост (медиана) при пациентите, отговорили на лечението с ВОР (33 спрямо 21 месеца) е на границата на статистическата значимост ( $p = 0,051$ ). Продължителността на ремисията беше статистически значима по-голяма ( $p = 0,0195$ ) при лечение с ВОР (58 месеца) в сравнение с лечението с СОР (25 месеца). Токсичността и в двете терапевтични рамена беше приемлива.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Разпределение

Елиминационният полуживот  $t_{1/2\beta}$  след 30-минутна интравенозна инфузия на  $120 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхнина при 12 участника беше 28,2 минути.

След 30-минутна интравенозна инфузия централният обем на разпределение беше 19,3 l.

При условията на равновесна концентрация след продължително приложение (steady-state) след болус интравенозна инжекция обемът на разпределение беше 15,8 – 20,5 l.

Лекарственото вещество се свързваше с плазмените протеини (предимно албумин) >95%. Свойствата на bendamustine hydrochloride за свързване с плазмените протеини не се повлияваха от ниските плазмени албуминови нива при възраст над 70 години и напреднал стадий на тумора.

### Метаболизъм

Bendamustine hydrochloride се метаболизира главно в черния дроб.

Главна роля в клирънса на bendamustin играе хидролизата до monohydroxy- и dihydroxy bendamustine. В образуването чрез чернодробния метаболизъм на N-desmethyl-bendamustine и един оксидиран метаболит участва изоензимът цитохром P450 (CYP) 1A2. *In vitro* bendamustin не инхибира CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 и CYP 3A4.

### Елиминиране

Средният общ клирънс след 30-минутна интравенозна инфузия на  $120 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхнина при 12 участника беше 639,4 ml/min. След 24 часа в урината се установяваше около 20% от приложената доза. Екскретираните в урината количества бяха от порядъка monohydroxy bendamustine > bendamustine > dihydroxy bendamustine > оксидиран метаболит > N-desmethyl bendamustine. Основните поларни метаболити се елиминираха в жлъчката.

### При увредена чернодробна функция

При пациенти с 30 – 70% обхванат от тумори/метастази черен дроб и леко понижена чернодробна функция (серумен билирубин <1,2 mg/dl) фармакокинетиката не се променяше. Нямаше статистически значима разлика между пациентите с нормална чернодробна и бъбречна функция по отношение на  $C_{\text{max}}$ ,  $t_{\text{max}}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , обем на разпределение и клирънс.

### При увредена бъбречна функция:

При пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min, включително зависими от диализа пациенти, не се наблюдаваше статистически значима разлика в сравнение с пациентите с



нормална чернодробна и бъбречна функция по отношение на  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , обем на разпределение и клирънс.

#### **Пациенти в напреднала възраст:**

Във фармакокинетичните проучвания бяха включени пациенти до 84-годишна възраст. По-голямата възраст не влияеше на фармакокинетиката на bendamustin.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Симптоматиката, наблюдавана при лечението с bendamustine при неклинични проучвания за остра, хронична и субхронична токсичност, кореспондират главно с наблюдаваните нежелани лекарствени реакции в клиничната практика (виж 4.8).

В допълнение, хистологични изследвания при кучета показаха макроскопично видима хиперемия на лигавиците и хеморагии в гастроинтестиналния тракт. Микроскопските изследвания показаха екстензивни промени на лимфната тъкан, сочещи имunosупресия, и тубуларни промени в бъбреците и тестисите, както и атрофични, некротични промени на простатния епител.

Проучванията при животни показаха, че bendamustin е ембриотоксичен и тератогенен.

Bendamustin индуцира аберации на хромозомите и е мутагенен както *in vivo*, така и *in vitro*. При продължителни изследвания при женски мишки bendamustin е карциногенен.

Въз основа на фармакологичните свойства на bendamustin описаните ефекти не може да се изключат при човека.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Mannitol (манитол)

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Ribomustin не трябва да се смесва или прилага инфузионно с други лекарствени продукти. Прахът трябва да се разтваря във вода за инжекции и след това да се разрежда с изотоничен разтвор на натриев хлорид (виж 6.6).

### **6.3 Срок на годност**

*Неотворен флакон*

2 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

*Неотворен флакон*

Да се съхранява при температура до 25С°.

*Разтворен концентрат във флакон*

Концентратът трябва да се употреби незабавно.



### *Разреден инфузионен разтвор*

Доказано е, че химичната и физичната стабилност на продукта след добавянето му към упоменатия инфузионен разтвор (вода за инжекции и изотоничен разтвор на натриев хлорид) е 2 часа при стайна температура и 24 часа в хладилник.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да се употреби незабавно, освен ако методът на разреждане изключва микробиално замърсяване.

**Ако готовият за употреба разтвор не се употреби незабавно, лицето, което го е приготвило, отговаря за времето и условията на съхранение.**

### **6.5 Данни за опаковката**

*Ribomustin (съдържащ 25 mg bendamustine hydrochloride):*

26 ml кафяв флакон тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка само за еднократна употреба.

Предлага се в опаковки от 5, 10 и 20 флакона.

*Ribomustin (съдържащ 100 mg bendamustine hydrochloride):*

60 ml кафяв флакон тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка само за еднократна употреба.

Предлага се в опаковки от 1 и 5 флакона.

### **6.6 Препоръки при употреба, работа и унищожаване**

Моля, съблюдавайте местните нормативни актове за унищожаване.

### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

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

### **8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

25 mg – 200000/04.02.2000 г.

100 mg – 200068/04.02.2000 г.

### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)**

04.02.2000 г.

### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Юни 2006 г.

