

**Листок-вкладыш – информация для пациента**

**МЕРКУДИЕС, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для  
приготовления раствора для инфузий**

**МЕРКУДИЕС, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для  
приготовления раствора для инфузий**

Действующее вещество: бендамустин

**Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу.

Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

**Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат МЕРКУДИЕС, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата МЕРКУДИЕС.
3. Применение препарата МЕРКУДИЕС.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата МЕРКУДИЕС.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

**1. Что из себя представляет препарат МЕРКУДИЕС, и для чего его применяют**

Препарат МЕРКУДИЕС – противоопухолевое лекарство (цитостатик), которое используется для лечения некоторых видов рака. В качестве действующего вещества препарат МЕРКУДИЕС содержит бендамустин, который относится к группе противоопухолевых, алкилирующих средств, аналогов азотистого иприта.

**Показания к применению**

Препарат МЕРКУДИЕС применяется у взрослых в возрасте от 18 лет один (монотерапия) или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения следующих форм рака:

- хронический лимфоцитарный лейкоз (злокачественное заболевание, при котором костный мозг вырабатывает большое количество незрелых, неспособных выполнять свои функции лимфоцитов) в случаях, когда комбинированная химиотерапия хлорамбуцилом не подходит;
- индолентные (вялотекущие) неходжкинские лимфомы (разновидности рака лимфатической системы), у пациентов, у которых не наблюдалось улучшений на фоне или после окончания лечения ритуксимабом;
- множественная миелома (рак, который развивается из плазматических клеток крови) у пациентов старше 65 лет в случаях, когда не показана пересадка стволовых клеток и когда терапия, включающая талидомид или бортезомид, не подходит.

### **Способ действия препарата МЕРКУДИЕС**

Бендамустин воздействует на ДНК опухолевой клетки, тем самым повреждая ее в различные фазы жизненного цикла.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед применением препарата МЕРКУДИЕС**

### **Противопоказания**

#### **Не применяйте препарат МЕРКУДИЕС:**

- если у Вас аллергия на бендамустин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если Вы кормите ребенка грудью;
- если Вы беременны;
- если у Вас тяжелые нарушения функции печени (концентрация билирубина в сыворотке крови  $> 3,0$  мг/дл);
- если у Вас наблюдается пожелтение кожи или белков глаз (желтуха);
- если у Вас тяжелое нарушение костного мозга (подавление функций костного мозга, отвечающего за кроветворение) и серьезные изменения в количестве нейтрофилов и тромбоцитов в крови;
- если у Вас были хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- если у Вас имеется инфекция, особенно сопровождающаяся снижением лейкоцитов в крови (лейкоцитопения);
- в комбинации с вакцинами против желтой лихорадки.

### Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата МЕРКУДИЕС проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Перед применением препарата МЕРКУДИЕС сообщите своему лечащему врачу обо всех Ваших заболеваниях, особенно если у Вас есть:

- **Носительство гепатита В.** Перед началом лечения Вам будет проведен анализ на наличие вируса гепатита В. Применение препарата МЕРКУДИЕС может приводить к восстановлению жизнеспособности вируса гепатита В (реактивации гепатита В) у хронических носителей вируса гепатита В, что может вызвать развитие острой печеночной недостаточности или смертельный исход. В случае положительного результата анализа на гепатит В (включая пациентов с активной формой заболевания) перед началом применения препарата необходима консультация врача, специализирующегося в области заболеваний печени и лечения гепатита В. Также она необходима, если положительный результат анализа на гепатит В был получен в течение лечения. Если Вы являетесь носителем вируса гепатита В и нуждаетесь в лечении с применением бендамустина, необходимо, чтобы Ваш врач строго контролировал симптомы активной инфекции гепатита В во время лечения и на протяжении нескольких месяцев после окончания терапии.
- **Нарушения со стороны сердца.** Если Вы имеете сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание или перенесли операцию на сердце, то Вам необходимо строгое наблюдение врача во время лечения препаратом МЕРКУДИЕС, так как сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности при лечении с применением бендамустина. Во время лечения необходим контроль за концентрацией калия в крови с назначением добавок, содержащих калий, при снижении уровня калия ниже 3,5 мэкв/л, и проведением ЭКГ исследования.
- **Факторы риска развития рака кожи.** Во время лечения препаратом МЕРКУДИЕС существует повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). Поэтому Ваш врач будет периодически проводить осмотр кожи, особенно если у Вас имеются факторы риска рака кожи.
- **Если у Вас ранее отмечались тяжелые аллергические реакции, связанные с применением препарата.** Вашему врачу необходимо будет предпринять меры по профилактике развития тяжелых реакций, включая прием антигистаминных, жаропонижающих средств и глюкокортикостероидов. После первого цикла терапии Ваш врач проведет опрос на предмет возникновения симптомов, которые позволят

предположить развитие реакций, связанных с введением бендамустина. Если Вы перенесли аллергические реакции 3 степени и выше во время лечения, то, как правило, применение препарата прекращается и не возобновляется.

**Немедленно сообщите своему лечащему врачу, если во время применения препарата МЕРКУДИЕС у Вас возникли какие-либо из перечисленных ниже состояний:**

- ***Затруднение дыхания, ощущение нехватки воздуха, чувство давления в груди, сыпь, зуд, отек губ, языка, лица, резкая слабость или другие признаки резкого ухудшения самочувствия.*** Это могут быть признаки тяжелых и опасных для жизни анафилактических и анафилактоидных реакций.
- ***Сыпь по всему телу и на слизистых, болезненность, отечность и сильный зуд, повышение температуры тела, покраснение кожи, другие проявления кожных реакций,*** красноватые пятна, похожие на мишени, или круглые пятна, часто с центральными волдырями на туловище, шелушением кожи, язвами на слизистой оболочке рта, горла, носа, гениталий и глаз, и которым могут предшествовать лихорадка и симптомы гриппа. Это могут быть признаки тяжелых аллергических реакций, которые могут возникнуть при применении препарата МЕРКУДИЕС, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях с летальным исходом.
- ***Повышение температуры тела, озноб, лихорадка, общее недомогание, одышка, кашель, другие признаки инфекционного заболевания,*** так как при применении бендамустина наблюдались серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом. Требуется контроль таких состояний. Ваш врач может принять решение о прекращении лечения бендамустином в случае ухудшения Вашего состояния.
- ***Появление или ухудшение неврологических, психических или поведенческих симптомов.*** Это могут быть признаки тяжелого заболевания – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Сообщалось о случаях ПМЛ, в том числе с летальным исходом, главным образом, после применения бендамустина в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом. При подозрении на ПМЛ Ваш врач проведет соответствующее диагностическое обследование и приостановит лечение до исключения ПМЛ.
- ***Тошнота и рвота,*** чтобы врач назначил Вам противорвотное средство для симптоматического лечения. Также это могут быть первичные симптомы возможного тяжелого осложнения, которое может развиваться во время лечения

бендамустином – синдрома лизиса опухоли, крайне опасного для жизни осложнения. Происходит из-за гибели большого количества клеток опухоли за короткий период времени, при которой их содержимое попадает в кровь. 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.

- **Отек и покраснение в области введения препарата во время введения.** Также Вы можете почувствовать жжение, распирание, ломоту и даже резкую боль. Это признаки экстравазации, которая развивается в случае протекания препарата не в вену, а под кожу во время его введения. Введение препарата должно быть немедленно остановлено.

### **До начала терапии Ваш врач должен предпринять профилактические мероприятия**

Должна быть проведена профилактика синдрома лизиса опухоли, которая включает поддержание водного баланса, строгий контроль биохимических показателей крови, в особенности уровня калия и мочевой кислоты, а также применение гипоурикемических препаратов (аллопуринол и расбуриказа). Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелых аллергических реакций (синдром Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза) на фоне совместного приема бендамустина и аллопуринола, что важно учитывать Вашему врачу при назначении терапии.

### **Во время лечения препаратом МЕРКУДИЕС врач будет регулярно проводить Вам анализы крови**

Во время лечения бендамустином может развиваться миелосупрессия, которая проявляется значительным уменьшением клеток крови (тромбоцитов, лейкоцитов). Требуется регулярный контроль показателей крови со стороны врача (не менее 1 раза в неделю). Рекомендуемые показатели перед началом следующего цикла лечения: число лейкоцитов больше  $4 \times 10^9$  /л и/или тромбоцитов больше  $100 \times 10^9$  /л.

### **Контрацепция**

Женщинам следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом МЕРКУДИЕС, чтобы избежать беременности, так как препарат может оказывать вредное влияние на плод. Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в ходе лечения и в течение периода до 6 месяцев после его окончания.

## Дети

Не давайте препарат детям в возрасте до 18 лет вследствие вероятной небезопасности.

## Другие препараты и препарат МЕРКУДИЕС

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Некоторые лекарственные средства могут повлиять на действие препарата МЕРКУДИЕС или повысить вероятность развития нежелательных реакций. В частности, сообщите своему врачу, если Вы принимаете какие-либо из перечисленных ниже лекарственных препаратов:

- **Ингибиторы изофермента CYP1A2** (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир, циметидин), так как они могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови.
- **Индукторы изофермента CYP1A2** (например, омепразол, курение), так как они могут уменьшить концентрацию бендамустина и увеличить концентрацию его активных метаболитов в плазме крови.
- **Миелосупрессивные препараты** (препараты, вызывающие значительное уменьшение количества клеток крови), так как в комбинации с препаратом МЕРКУДИЕС они могут усилить эффект подавления костного мозга. Прием любых препаратов, усугубляющих общее состояние или нарушающих функцию костного мозга, может увеличить токсичность бендамустина.
- **Иммунодепрессанты** (циклоsporин, такролимус), так как в комбинации с бендамустином они могут привести к чрезмерному подавлению иммунитета (иммуносупрессии) с риском состояний, характеризующихся чрезмерной выработкой лимфоцитов (лимфопролиферации).

**Обязательно предупредите Вашего врача, если Вы планируете вакцинироваться или уже прошли вакцинацию живой вирусной вакциной.** Противоопухолевые препараты (цитостатики) могут увеличить риск развития инфекции, что может привести к смертельному исходу при одновременном применении препарата МЕРКУДИЕС и вакцинацией живой вирусной вакциной.

## Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим

врачом.

#### *Беременность*

Не применяйте препарат МЕРКУДИЕС во время беременности.

По результатам доклинических исследований бендамустин обладает эмбрио-/фетолетальным, тератогенным и генотоксическим действием.

Если Вы забеременели во время лечения, немедленно сообщите это своему врачу. В этом случае Вам может понадобиться генетическое консультирование.

#### *Грудное вскармливание*

Не применяйте препарат МЕРКУДИЕС во время кормления грудью, поскольку неизвестно, проникает ли бендамустин в грудное молоко. Во время лечения препаратом МЕРКУДИЕС грудное вскармливание необходимо прекратить.

#### *Фертильность*

Если Вы мужчина, до начала лечения Вам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Не садитесь за руль во время применения препарата МЕРКУДИЕС, поскольку Вы можете испытывать нарушение координации движений, нарушение равновесия в положении стоя и при ходьбе (симптомы атаксии). Также Вы можете чувствовать мышечную слабость, дрожание конечностей, судороги в мышцах, боль (симптомы периферической нейропатии), сонливость, которые могут повлиять на способность к вождению и использованию механизмов.

Необходима консультация с лечащим врачом, если Вы заходите выполнять эти действия.

### **3. Применение препарата МЕРКУДИЕС**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Необходимая для Вас доза препарата будет рассчитываться врачом.

#### **Рекомендуемая доза:**

##### *Хронический лимфоцитарный лейкоз*

*Монотерапия:* бендамустин 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно (в/в) в виде 30-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

##### *Неходжкинская лимфома*

*Монотерапия:* бендамустин 120 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (не менее 6 циклов).

### *Множественная миелома*

Бендамустин 120-150 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или внутрь с 1 по 4 день каждые 4 недели, не менее 3 циклов.

Ваш лечащий врач будет назначать Вам анализ крови перед каждым циклом и при необходимости.

Если у Вас количество тромбоцитов и лейкоцитов будет ниже необходимого уровня, то Ваш лечащий врач приостановит лечение. Возобновление лечения будет возможно после восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов до необходимого уровня.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Если у Вас есть нарушение функции печени, в зависимости от степени тяжести врач может назначить Вам более низкую дозу.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Если у Вас есть нарушение функции почек, Ваш врач решит, следует ли корректировать дозу.

### **Путь и (или) способ введения**

Лечение бендамустином проводят врачи, имеющие опыт применения противоопухолевой химиотерапии.

Препарат МЕРКУДИЕС будет Вам введен в виде внутривенной инфузии длительностью 30-60 минут.

### **Если Вы применили препарата МЕРКУДИЕС больше, чем следовало**

Лечение препаратом МЕРКУДИЕС проводится под наблюдением врача, в случае передозировки Ваш врач примет необходимые меры для устранения симптомов.

### **Если Вы забыли применить препарат МЕРКУДИЕС**

Необходимо придерживаться всех назначений по применению препарата МЕРКУДИЕС.

Если Вы пропустили введение препарата, уточните у врача время следующей инфузии.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

### **Если Вы прекратили применение препарата МЕРКУДИЕС**

Ваш лечащий врач решит, когда Вам стоит прекратить терапию или в каком случае следует перейти на лечение другим препаратом.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.



#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат МЕРКУДИЕС может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Ваш врач обсудит их с Вами и объяснит потенциальные риски и преимущества Вашего лечения.

**При применении препарата МЕРКУДИЕС возможно развитие серьезных нежелательных реакций, которые наблюдались:**

**Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):**

- гибель большого количества клеток опухоли за короткий период времени, при которой их содержимое попадает в кровь (синдром лизиса опухоли), сопровождается метаболическими расстройствами, которые становятся причиной развития нарушения сердечного ритма, судорог, расстройств сознания, острой почечной недостаточности, поноса или запора, тошноты, рвоты, кишечной непроходимости и других нарушений деятельности различных органов и систем.

**Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):**

- одышка, непродуктивный кашель, лихорадка, боли в груди, развитие сердечно-легочной недостаточности – могут быть признаками тяжелой формы воспаления легких (пневмоцистная пневмония);
- усталость, одышка, нарушение свертываемости крови, анемия или частые инфекции могут быть признаками рака, при котором незрелые клетки крови в костном мозге не созревают, поэтому не становятся здоровыми клетками крови (миелодиспластического синдрома). В некоторых случаях миелодиспластический синдром может развиваться в острый миелоидный лейкоз – рак миелоидной линии клеток крови, характеризующийся быстрым ростом аномальных клеток, которые накапливаются в костном мозге и крови и мешают нормальному производству клеток крови. 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;
- одышка, давление, жжение или боль в груди, которая может распространяться на шею, левую руку, спину или челюсть, также это может быть тошнота, боль в животе – могут быть признаками сердечного приступа (инфаркта миокарда).

**Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):**

- лихорадка, озноб, головные боли, бледно-землистая окраска кожных покровов, учащенное сердцебиение – могут быть признаками заражения крови (сепсиса);
- головокружение, слабость, обмороки, одышка, покалывание в груди, кожные кровоизлияния, кровотечения, склонность к развитию инфекций – могут быть признаками угнетения (недостаточности) костного мозга;
- затрудненное дыхание или глотание, головокружение, отек лица, губ, языка или горла, сильный зуд кожи, появление сыпи или волдырей – могут быть признаками аллергических (анафилактических/анафилактоидных) реакций. При быстром развитии указанных симптомов может развиваться угрожающее жизни состояние – анафилактический шок (очень редко).

**Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):**

- спутанность сознания, возбуждение, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, нарушения речи, кратковременная потеря памяти, психоз (антихолинергический синдром);
- сильная головная боль, слабость, тошнота, иногда рвота, нарушение сна – это могут быть признаками воспаления головного мозга (энцефалит);
- паралич, мышечная слабость, плохая координация, потеря чувствительности, судороги, спутанность сознания (неврологические расстройства).

**Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):**

- кашель с выделением жидкой алой крови или сгустков, слабость, головокружение, низкое давление, обморочное состояние – это могут быть признаками диффузного альвеолярного кровотечения;
- желтушность кожи и склер, боль и тяжесть в правом подреберье, тошнота, рвота – это могут быть признаками печеночной недостаточности;
- уменьшение количества выделяемой мочи, расстройство мочеиспускания, отеки, общая заторможенность, сонливость, тошнота, рвота, снижение аппетита, вздутие живота, жидкий стул – это могут быть признаками почечной недостаточности;
- распространенная сыпь с пузырьками и отсложкой кожи, особенно вокруг рта, носа, глаз и на половых органах (синдром Стивенса-Джонсона);
- воспалительное поражение кожи с образованием на ней заполненных жидкостью пузырей, быстрое развитие обезвоживания, токсическое поражение почек и других

внутренних органов (токсический эпидермальный некролиз);

- кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и характерные аномалии крови, такие как аномально высокий уровень эозинофилов (эозинофилия), низкое количество тромбоцитов и повышенное количество атипичных лимфоцитов (DRESS-синдром) (наблюдалось при комбинированной терапии с применением ритуксимаба).

При возникновении перечисленных нежелательных реакций прекратите применение препарата МЕРКУДИЕС и немедленно обратитесь за медицинской помощью.

**Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата МЕРКУДИЕС:**

**Очень часто (могут возникать более чем у 1 человека из 10):**

- инфекция, включая скрытые (оппортунистические) инфекции (например, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция (вирусная инфекция, характеризующаяся многообразием проявлений от бессимптомного течения вплоть до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы), гепатит В);
- снижение уровня лейкоцитов в крови (лейкопения);
- снижение уровня лимфоцитов в крови (лимфопения);
- снижение уровня тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);
- головная боль;
- тошнота;
- рвота;
- воспаление слизистой оболочки;
- усталость;
- лихорадка;
- снижение уровня гемоглобина в крови;
- повышение концентрации креатинина, мочевины.

**Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):**

- кровотечения;
- аномально низкая концентрация нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) в крови (нейтропения);

- бледность кожи, головокружение, одышка, слабость – признаки снижения содержания гемоглобина и/или эритроцитов в крови (анемия);
- гиперчувствительность;
- головокружение;
- бессонница;
- нарушение сердечного ритма (аритмия);
- дискомфорт или сжимающая, давящая боль в груди (стенокардия);
- сердцебиение, связанное с недостаточным снабжением сердца кислородом (кардиальная дисфункция);
- снижение артериального давления (гипотензия);
- повышение артериального давления (гипертензия);
- нарушение функции легких;
- диарея;
- запор;
- воспаление слизистой рта (стоматит);
- облысение, выпадение волос (алопеция);
- нарушения кожи, крапивница;
- отсутствие менструации (аменорея);
- боль в месте введения препарата;
- озноб;
- обезвоживание (дегидратация);
- полное отсутствие аппетита (анорексия);
- повышение активности в крови аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, концентрации билирубина (в анализе);
- снижение уровня калия в крови (гипокалиемия) (в анализе).

**Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):**

- уменьшение количества красных и белых кровяных телец, а также тромбоцитов в крови (панцитопения);
- накопление жидкости в перикардиальной полости (выпот в полости перикарда);
- одышка в покое или при незначительной нагрузке, утомляемость, отеки, цианоз (синюшность) ногтей и носогубного треугольника (сердечная недостаточность).

**Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):**

- сонливость;
- полное отсутствие голоса (афония);
- резкое падение артериального давления и грубое нарушение периферического кровообращения (острая недостаточность кровообращения);
- покраснение кожи (эритема);
- воспаление кожи (дерматит);
- кожный зуд;
- сыпь в виде небольших сливающихся красных бугорков (макулопапулезная сыпь);
- избыточная потливость (гипергидроз).

**Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):**

- воспаление легких, вызываемое «нетипичными» возбудителями (первичная атипичная пневмония);
- разрушение эритроцитов с выбросом гемоглобина в плазму крови (гемолиз);
- искажение чувства вкуса (дисгевзия);
- расстройство чувствительности, характеризующееся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек (парестезия);
- боль и дискомфорт в конечностях по ходу нервов в результате их повреждения или разрушения (периферическая сенсорная нейропатия);
- расстройство координации движений (атаксия);
- повышение сердечного ритма (тахикардия);
- воспаление стенки вены (флебит);
- образование в легких фиброзной (рубцовой) ткани, что приводит к нарушениям дыхательной функции (фиброз легких);
- воспаление слизистой оболочки пищевода, сопровождающееся кровоизлиянием в стенку пищевода (геморрагический эзофагит);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- бесплодие;
- одновременное или последовательное поражение нескольких систем с первоначальным преобладанием симптомов отказа одной из них (полиорганная недостаточность).

**Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):**

- нарушение ритма сердца, сопровождающееся частым, хаотичным возбуждением и сокращением предсердий или подергиванием, фибрилляцией отдельных групп предсердных мышечных волокон (мерцательная аритмия);
- воспаление легких (пневмония);
- нефрогенный несахарный диабет.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

Сообщалось об отдельных случаях омертвления ткани (некроза) после непреднамеренного внесосудистого введения, а также синдроме лизиса опухоли и анафилаксии.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

*Республика Беларусь*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

*Республика Казахстан*

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»  
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Интернет-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Интернет-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

## **5. Хранение препарата МЕРКУДИЕС**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке и флаконе после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Храните препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор для инфузий храните не более 3,5 часов при температуре не выше 25°С и не более 2 суток при температуре от 2 до 8 °С, предварительно помещенный в полиэтиленовый пакет.

С микробиологической точки зрения раствор следует вводить немедленно после приготовления. Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за продолжительность и условия хранения готового раствора несет подготовившее его лицо.

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию, водопровод. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

**Препарат МЕРКУДИЕС содержит**

Действующим веществом является бендамустин.

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

Каждый флакон содержит 25 мг бендамустина гидрохлорида (в виде моногидрата).

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

Каждый флакон содержит 100 мг бендамустина гидрохлорида (в виде моногидрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) является: маннитол.

### **Внешний вид препарата МЕРКУДИЕС и содержимое упаковки**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

#### МЕРКУДИЕС, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

По 25 мг бендамустина гидрохлорида помещают во флакон из темного стекла 1 гидролитического класса I типа. Флакон укупоривают пробкой резиновой для инъекционных растворов. Флакон с пробкой обкатывают колпачком алюминиевым или алюминиево-пластиковым, допускается использование колпачка с контролем первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1, 2, 4, 5, 10 или 20 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (если флаконов больше одного – пачка с перегородками) для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

#### МЕРКУДИЕС, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

По 100 мг бендамустина гидрохлорида помещают во флакон из темного стекла 1 гидролитического класса I типа. Флакон укупоривают пробкой резиновой для инъекционных растворов. Флакон с пробкой обкатывают колпачком алюминиевым или алюминиево-пластиковым, допускается использование колпачка с контролем первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают этикетку.

По 1, 2, 4, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (если флаконов больше одного – пачка с перегородками) для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

*За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:*



*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

*Республика Беларусь*

ТОО «Adalan»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Казахстан*

ТОО «Adalan»

Адрес: 050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz); [b.satova@adalan.kz](mailto:b.satova@adalan.kz)

*Кыргызская Республика*

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

### **Прочие источники информации**

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза  
<http://eec.eaeunion.org/>

-----  
(линия отрыва или отреза)

**Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:**

Инфузию проводят под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения противоопухолевых препаратов.

### Режим дозирования

*Хронический лимфоцитарный лейкоз*

Монотерапия: бендамустин 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно (в/в) в виде 30-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

*Неходжкинская лимфома*

Монотерапия: бендамустин 120 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (не менее 6 циклов).

*Множественная миелома*

Бендамустин 120-150 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м<sup>2</sup> 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 через 14-20 дней с регенерацией через 3-5 недель. В течение перерывов в лечении препаратом 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 пожилого возраста*

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

*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 умеренной степени (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 (концентрация билирубина в сыворотке крови > 3 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.

#### Дети

Безопасность и эффективность бендамустина у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные недостаточны, невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

#### Способ применения

Препарат Меркудиес предназначен для внутривенного введения.

Внутривенные инфузии длительностью 30-60 минут.

#### Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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 инъекций и встряхивают до полного растворения. Полученный концентрат (бесцветный прозрачный раствор (допускается оттенок коричневого цвета)) содержит бендамустин в концентрации 2,5 мг/мл. Сразу после получения прозрачного раствора (обычно через 5-10 минут) необходимая доза бендамустина растворяется в 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается) до получения объема 500 мл. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняется не более 3,5 часов при температуре не выше 25°C и не более 2 суток при температуре от 2 до 8 °C, предварительно помещенного в полиэтиленовый пакет.

#### Передозировка

##### *Симптомы*

При введении 30 мин инфузии бендамустина каждые 3 недели максимальная переносимая доза (МПД) составила 280 мг/м<sup>2</sup>.

Выявлены кардиологические события 2 степени по СТС, подтвержденные ишемическими изменениями ЭКГ и признанные дозолимитирующими.

В ходе последующего исследования при 30 мин инфузии бендамустина на дни 1 и 2 каждые 3 недели, МПД составила 180 мг/м<sup>2</sup>. 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 нежелательных реакций.

Диализ бендамустина и его метаболитов малоэффективен.

#### Особые меры предосторожности при работе с препаратом

При обращении с препаратом 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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.