

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

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

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

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: 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).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

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

Препарат МЕРКУДИЕС показан к применению у взрослых для лечения:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена).
- Индолентные неходжкинские лимфомы в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии с включением ритуксимаба и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-ой линии.
- Терапия первой линии множественной миеломы (II стадия с прогрессированием или III стадия по Дьюри-Сальмону) в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток

и у которых имеются клинические проявления нейропатии на момент постановки диагноза, препятствующие использованию терапии с включением талидомида или бортезомиба.

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Инфузию 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

*Меры предосторожности, применяемые перед применением препарата или при обращении с ним*

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат МЕРКУДИЕС предназначен для внутривенного введения.

Внутривенные инфузии длительностью 30–60 минут.

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

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бендамустину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания.
- Беременность.
- Нарушения функции печени тяжелой степени тяжести (концентрация билирубина в сыворотке крови  $> 3,0$  мг/дл).
- Желтуха.

- Супрессия костного мозга тяжелой степени и значительные изменения картины крови (снижение количества нейтрофилов менее  $3 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов менее  $75 \times 10^9/\text{л}$ ).
- Хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии.
- Инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией.
- Вакцинация против желтой лихорадки.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### *Миелосупрессия*

У пациентов, получающих бендамустин, может наблюдаться миелосупрессия. В случае развития вызванной лечением миелосупрессии необходим контроль лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов не менее 1 раза в неделю. Рекомендуемые показатели перед началом следующего цикла лечения: число лейкоцитов и/или тромбоцитов  $> 4 \times 10^9/\text{л}$  и  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно.

##### *Инфекции*

При применении бендамустина наблюдались серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония (ПП), вирус ветряной оспы (VZV) и цитомегаловирус (ЦМВ). Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в том числе с летальным исходом, главным образом, после применения бендамустина в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом.

Применение бендамустина может привести к длительной лимфопении ( $< 600/\text{мкл}$ ) и снижению числа CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) ( $< 200/\text{мкл}$ ) в течение не менее 7-9 месяцев после завершения лечения. Лимфопения и снижение числа CD4-положительных Т-клеток более выражены при применении бендамустина в комбинации с ритуксимабом. Пациенты с лимфопенией и низким уровнем CD4-положительных Т-клеток после лечения с применением бендамустина становятся более восприимчивыми к (оппортунистическим) инфекциям. В случае снижения числа CD4-положительных Т-клеток ( $< 200/\text{мкл}$ ) рекомендуется рассмотрение необходимости проведения профилактики пневмоцистной пневмонии (ПП). В ходе лечения необходим контроль симптомов дыхательной системы у всех пациентов. Пациентов следует проинструктировать о необходимости своевременно сообщать о новых признаках инфекции, включая лихорадку или симптомы со стороны дыхательной системы. При наличии признаков (оппортунистических) инфекций следует рассмотреть необходимость прекращения

применения бендамустина.

Следует учитывать ПМЛ при дифференциальной диагностике у пациентов с новыми или ухудшающимися неврологическими, психическими или поведенческими признаками и симптомами. При подозрении на ПМЛ следует провести соответствующее диагностическое обследование и приостановить лечение до исключения ПМЛ.

#### *Реактивация гепатита В*

При применении бендамустина наблюдалась реактивация гепатита В у пациентов, которые являлись хроническими носителями данного вируса. Некоторые случаи привели к развитию острой печеночной недостаточности или к летальному исходу. Перед началом приема бендамустина пациентам необходимо сдать анализ на наличие вируса гепатита В. Перед началом применения пациентам с положительным результатом анализа на гепатит В (включая пациентов с активной формой заболевания), а также пациентам с положительным результатом анализа на гепатит В в течение лечения необходима консультация врача, специализирующегося в области заболеваний печени и лечения гепатита В. Для носителей вируса гепатита В, которые нуждаются в лечении с применением бендамустина, необходим строгий контроль симптомов активной инфекции гепатита В в течение лечения и на протяжении нескольких месяцев после окончания терапии.

#### *Кожные реакции*

Сообщалось о случаях развития кожных реакций. Данные явления включали сыпь, кожные реакции тяжелой степени и буллезную экзантему. Сообщалось о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) и лекарственной сыпи с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), в некоторых случаях с летальным исходом, на фоне приема бендамустина. Врач должен проинформировать пациентов о симптомах данных реакций и необходимости незамедлительного обращения к врачу при развитии данных симптомов. Некоторые явления возникали в случае применения бендамустина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, поэтому точная связь между приемом препарата и их развитием не установлена. При возникновении кожных реакций может наблюдаться их прогрессирование и повышение степени тяжести на фоне дальнейшего лечения. В случае прогрессирования кожных реакций применение бендамустина должно быть приостановлено или отменено. В случае развития тяжелых кожных реакций с подозреваемой связью с приемом бендамустина лечение должно быть отменено.

#### *Нарушения со стороны сердца*

В течение лечения с применением бендамустина у пациентов с нарушениями со стороны сердца необходим контроль за концентрацией калия в крови с назначением добавок, содержащих калий, при  $K^+ < 3,5$  мэкв/л, и проведением ЭКГ исследования.

Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности при лечении с применением бендамустина. Пациентам с сопутствующими или перенесенными заболеваниями сердца необходимо строгое наблюдение.

#### *Тошнота, рвота*

Возможно назначение противорвотного средства для симптоматического лечения тошноты и рвоты.

#### *Синдром лизиса опухоли*

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли (СЛО), связанного с применением бендамустина. Начало развития явления чаще всего происходит в течение 48 часов с момента первого введения препарата и, при отсутствии медицинского вмешательства, может привести к острой почечной недостаточности и летальному исходу. До начала терапии необходимо принять решение о проведении таких профилактических мероприятий, как поддержание водного баланса, строгий контроль биохимических показателей крови, в особенности уровня калия и мочевой кислоты, а также применение гипоурикемических препаратов (аллопуринол и расбуриказ). Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза на фоне совместного приема бендамустина и аллопуринола.

#### *Анафилаксия*

В ходе клинических исследований часто возникали реакции, связанные с введением бендамустина. Симптомы обычно имеют легкую степень тяжести и включают лихорадку, озноб, зуд и сыпь. В редких случаях возникали тяжелые анафилактические и анафилактоидные реакции. После первого цикла терапии необходимо проведение опроса среди пациентов на предмет возникновения симптомов, которые позволяют предположить развитие реакции, связанных с введением. У пациентов, у которых ранее отмечались реакции, связанные с лечением, в последующих циклах необходимо принять решение о проведении профилактики развития тяжелых реакций, включая прием антигистаминных, жаропонижающих средств и глюкокортикостероидов.

У пациентов, перенесших аллергические реакции 3 степени и выше, как правило, применение препарата не возобновляется.

### *Немеланомный рак кожи*

В клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию, включающую бендамустин, наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). Рекомендуется периодически проводить осмотр кожи всех пациентов, особенно у пациентов с факторами риска рака кожи.

### *Контрацепция*

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием.

Женщинам следует использовать надежные методы контрацепции в течение лечения.

Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в ходе лечения и в течение периода до 6 месяцев после его окончания. До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

### *Экстравазация*

В случае экстравазации следует немедленно прекратить инфузию. Иглу удаляют после короткой аспирации. Затем пораженную область тканей охлаждают. Рука должна быть поднята. Эффективность применения дополнительного лечения, например приема глюкокортикостероидов, не установлена.

## **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. В образовании гамма-гидроксибендамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) посредством печеночного метаболизма задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир, циметидин) 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 соблюдать 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. Прием любых препаратов, усугубляющих общее состояние пациента или нарушающих функцию костного мозга, может увеличить токсичность бендамустина.



Бендамустин в комбинации с циклоспорином или такролимусом может привести к чрезмерной иммуносупрессии с риском лимфопролиферации.

Цитостатики могут подавлять выработку антител после применения живой вирусной вакцины и увеличивать риск развития инфекции, что может привести к летальному исходу. Риск увеличивается у пациентов, иммунная функция которых уже нарушена вследствие основного заболевания.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции как до, так и во время терапии бендамустином.

Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения и в течение до 6 месяцев после его окончания.

##### Беременность

Данные о применении бендамустина у беременных женщин недостаточны. По результатам доклинических исследований бендамустин обладает эмбрио-/фетолетальным, тератогенным и генотоксическим действием. Применение бендамустина во время беременности противопоказано. Если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть уведомлена о рисках для еще нерожденного ребенка, и должна находиться под тщательным наблюдением. Необходимо рассмотреть возможность генетического консультирования.

##### Лактация

Неизвестно, проникает ли бендамустин в грудное молоко, поэтому применение бендамустина противопоказано в период грудного вскармливания. Во время лечения бендамустином грудное вскармливание необходимо прекратить.

##### Фертильность

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

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Бендамустин обладает значительным воздействием на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Сообщалось о развитии атаксии, периферической нейропатии, сонливости. Необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.



#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями бендамустина являются гематологические нежелательные реакции (лейкопения, тромбоцитопения), дерматологическая токсичность (аллергические реакции), системные симптомы (лихорадка), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота).

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении бендамустина.

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

| Системно-органный класс                                                                           | Частота     | Нежелательная реакция                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                                         | очень часто | инфекция*, включая оппортунистические инфекции (например, опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция, гепатит В) |
|                                                                                                   | нечасто     | пневмоцистная пневмония                                                                                               |
|                                                                                                   | редко       | сепсис                                                                                                                |
|                                                                                                   | очень редко | первичная атипичная пневмония                                                                                         |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> | часто       | синдром лизиса опухоли                                                                                                |
|                                                                                                   | нечасто     | миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз                                                                |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>                                         | очень часто | лейкопения*, лимфопения, тромбоцитопения                                                                              |
|                                                                                                   | часто       | кровотечения, нейтропения, анемия                                                                                     |
|                                                                                                   | нечасто     | панцитопения                                                                                                          |
|                                                                                                   | редко       | недостаточность костного мозга                                                                                        |
|                                                                                                   | очень редко | гемолиз                                                                                                               |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                                                      | часто       | гиперчувствительность*                                                                                                |
|                                                                                                   | редко       | анафилактические/анафилактоидные реакции                                                                              |
|                                                                                                   | очень редко | анафилактический шок                                                                                                  |

| Системно-органный класс                                                               | Частота            | Нежелательная реакция                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           | очень часто        | головная боль                                                                                                                             |
|                                                                                       | часто              | головокружение, бессонница                                                                                                                |
|                                                                                       | редко              | сонливость, афония                                                                                                                        |
|                                                                                       | очень редко        | дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | часто              | аритмия, стенокардия, кардиальная дисфункция, в частности сердцебиение                                                                    |
|                                                                                       | нечасто            | инфаркт миокарда, выпот в полости перикарда, сердечная недостаточность                                                                    |
|                                                                                       | очень редко        | тахикардия                                                                                                                                |
|                                                                                       | частота неизвестна | мерцательная аритмия                                                                                                                      |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | часто              | гипотензия, гипертензия                                                                                                                   |
|                                                                                       | редко              | острая недостаточность кровообращения                                                                                                     |
|                                                                                       | очень редко        | флебит                                                                                                                                    |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | часто              | нарушение функции легких                                                                                                                  |
|                                                                                       | очень редко        | фиброз легких                                                                                                                             |
|                                                                                       | частота неизвестна | пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение                                                                                            |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                   | очень часто        | тошнота, рвота                                                                                                                            |
|                                                                                       | часто              | диарея, запор, стоматит                                                                                                                   |
|                                                                                       | очень редко        | геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение                                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>                             | частота неизвестна | печеночная недостаточность                                                                                                                |
|                                                                                       | часто              | алопеция, нарушения кожи*, крапивница                                                                                                     |

| Системно-органный класс                                             | Частота            | Нежелательная реакция                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                 | редко              | эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз                                                                                         |
|                                                                     | частота неизвестна | синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)** |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>             | частота неизвестна | почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> | часто              | аменорея                                                                                                                                           |
|                                                                     | очень редко        | бесплодие                                                                                                                                          |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                   | очень часто        | воспаление слизистой оболочки, усталость, лихорадка                                                                                                |
|                                                                     | часто              | боль, озноб, дегидратация, анорексия                                                                                                               |
|                                                                     | очень редко        | полиорганная недостаточность                                                                                                                       |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>                       | очень часто        | снижение гемоглобина, повышение концентрации креатинина, мочевины                                                                                  |
|                                                                     | часто              | повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, концентрации билирубина, гипокалиемия       |

\*без дополнительных уточнений

\*\*комбинированная терапия с применением ритуксимаба

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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

Риск развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза возрастает у пациентов, получающих лечение с применением алкилирующих препаратов (включая

бендамустин). Вторичное злокачественное новообразование может возникнуть через несколько лет после прекращения химиотерапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях – членов Евразийского экономического союза:

*Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

*Республика Беларусь*

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

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

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

*Республика Казахстан*

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

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

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

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

*Кыргызская Республика*

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

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

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

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

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

#### **4.9. 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.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: L01AA09.

##### Механизм действия

Бендамустин является противоопухолевым препаратом с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает свойствами антиметаболитов (эффектом, подобным эффектам аналогов пурина).

Точный механизм действия бендамустина неизвестен.

##### Фармакодинамические эффекты

Антинеопластический эффект был подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, мелкоклеточный и

мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечноклеточная карцинома, злокачественные новообразования предстательной железы и головного мозга) и *in vivo* – на различных экспериментальных моделях опухолей (меланома, рак молочной железы, саркома, лимфома, лейкоз и мелкоклеточный рак легкого). Бендамустин не демонстрирует или демонстрирует лишь в незначительной степени перекрестную резистентность в человеческих опухолевых клеточных линиях с различными механизмами устойчивости.

Это частично объясняется взаимодействием с ДНК, которое, по сравнению с другими алкилирующими средствами, длится дольше (например, была обнаружена только частичная перекрестная резистентность с другими алкилирующими средствами, такими как циклофосфамид, кармустин или цисплатин).

Кроме того, в клинических исследованиях было обнаружено, что не существует полной перекрестной резистентности между бендамустином и антрациклинами или алкилирующими агентами.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Распределение

После однократной 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела бета-фаза элиминации ( $T_{1/2\beta}$ ) составляет 28,2 мин. Объем распределения при 30-минутной внутривенной инфузии составляет 19,3 л, при последующем систематическом введении и достижении равновесной концентрации объем распределения составляет от 15,8 до 20,5 л. В системном кровотоке бендамустин активно связывается с белками плазмы (> 95 %), главным образом, с альбумином.

### Биотрансформация

Бендамустин метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. *In vitro* бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

### Элиминация

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной внутривенной инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела составило 639,4 мл/мин. Около 20 % введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 часов.

Количество экскретируемого с почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин >

бендамустин > дигидроксibenдамустин > окисленный метаболит >

N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

#### Почечная недостаточность

Фармакокинетические параметры у пациентов с клиренсом креатинина  $>10$  мл/мин, в том числе находящихся на диализе, не отличались существенно от таковых у пациентов с нормальной функцией почек в отношении  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $T_{1/2\beta}$ , объема распределения и выведения.

#### Печеночная недостаточность

При 30-70 % опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени (сывороточный билирубин  $<1,2$  мг/дл), фармакокинетика не имела значимых различий от таковой у пациентов с нормальной функцией печени и почек в отношении максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ), времени достижения максимальной концентрации ( $t_{\max}$ ), площади под кривой «концентрация-время» (AUC), периода полувыведения ( $T_{1/2\beta}$ ), объема распределения и выведения.

#### Лица пожилого возраста

Пациенты старше 84 лет не включались в исследование фармакокинетики, у лиц старше 18 и младше 84 лет фармакокинетические параметры значимо не различались.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол.

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

#### Незакрывающийся флакон

3 года.

#### Приготовленный раствор

Не более 3,5 часов при температуре не выше  $25^{\circ}\text{C}$  и не более 2 суток при температуре от  $2$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , 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 приготовившее его лицо.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше  $25^{\circ}\text{C}$ .



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

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

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.

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

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.

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

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез-Норд»

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)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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