

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

БЕНДАМУСТИН-ТЛ, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

БЕНДАМУСТИН-ТЛ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бендамустин.

БЕНДАМУСТИН-ТЛ, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

БЕНДАМУСТИН-ТЛ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

После восстановления каждый мл концентрата содержит 2,5 мг бендамустина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая лиофилизированная масса.

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

Бендамустин показан к применению у взрослых при следующих заболеваниях:

- 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 первой 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 производят под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения химиотерапевтических препаратов.

Режим дозирования

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Монотерапия: бендамустин в дозе 100 мг/м² площади поверхности тела внутривенно в виде 30-минутной инфузии в 1-й и 2-й дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

Неходжкинская лимфома

Монотерапия: бендамустин в дозе 120 мг/м² площади поверхности тела в виде 60-минутной инфузии в 1-й и 2-й дни каждого 21-дневного цикла (не менее 6 циклов).

Множественная миелома

Бендамустин в дозе 120–150 мг/м² площади поверхности тела внутривенно в 1-й и 2-й день в сочетании с преднизолоном в дозе 60 мг/м² внутривенно или внутрь с 1-го по 4-й 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 спустя 14–20 дней с восстановлением через 3–5 недель. В течение перерывов в лечении рекомендуется строгий контроль показателей крови. В случае негематологической токсичности сокращение дозы производят на основании наихудшей степени по шкале Общих критериев токсичности (Common Toxicity Criteria, СТС) в ходе предыдущего цикла. В случае токсичности 3-й степени по шкале СТС рекомендуется сокращение дозы на 50%. В случае токсичности 4-й степени по СТС рекомендуется прерывание лечения. При необходимости коррекции дозы введение индивидуально рассчитанной уменьшенной дозы производят в дни 1 и 2 соответствующего цикла лечения.

Особые группы пациентов

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 средней 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 $>3,0$ 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.

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Дети

На настоящий момент безопасность и эффективность применения бендамустина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Доступные на настоящий момент данные недостаточны для вынесения рекомендаций по режиму дозирования.

Способ применения

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения путем внутривенной инфузии длительностью 30–60 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением – см. раздел 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена 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 $>3,0$ мг/дл).
- Желтуха.
- Тяжелое угнетение функции костного мозга и серьезные изменения показателей крови (количество лейкоцитов $<3 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$).
- Хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии.
- Инфекции, особенно сопровождающиеся лейкопенией.
- Вакцинация против желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Нарушение функции почек тяжелой степени.
- Наличие в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия (такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле электрокардиограммы (ЭКГ) в процессе терапии бендамустином).
- При одновременном применении препарата с ингибиторами или индукторами CYP1A2.

Особые указания

Миелосупрессия

На фоне терапии бендамустином может возникнуть миелосупрессия. Следует регулярно, как минимум один раз в неделю, контролировать показатели периферической крови (лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин и нейтрофилы). Перед началом следующего курса лечения рекомендуется достичь следующих значений: лейкоциты $>4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Инфекции

При применении бендамустина наблюдались серьезные инфекции, в том числе с летальным исходом, включая бактериальные (сепсис, пневмония) и оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония, инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы и цитомегаловирусом. Сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), в том числе с летальным исходом, после применения бендамустина, в основном в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом. Применение бендамустина может привести к длительной лимфоцитопении ($<600/\text{мкл}$) и снижению числа CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) ($<200/\text{мкл}$) в течение не менее 7–9 месяцев после завершения лечения. Лимфоцитопения 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. В ходе лечения необходим контроль симптомов со стороны 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. Если есть подозрение на ПМЛ, следует провести соответствующее диагностическое обследование и приостановить лечение до тех пор, пока ПМЛ не будет исключена.

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 применения бендамустина пациентам необходимо сдать анализ на наличие инфекции 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, токсического эпидермального некролиза и лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях с летальным исходом, на фоне применения 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 применением 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 применением бендамустина лечение должно быть отменено.

Немеланомный рак кожи

В клинических исследованиях повышенный риск развития немеланомного рака кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) наблюдался у пациентов, получавших терапию, содержащую бендамустин. Периодическое обследование кожи рекомендуется всем пациентам, особенно тем, у кого есть факторы риска развития рака кожи.

Нарушения со стороны сердца

Во время лечения с применением бендамустина у пациентов с нарушениями со стороны сердца необходимо строгое наблюдение концентрации 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 бендамустином. Пациентам с сопутствующими или перенесенными заболеваниями сердца необходимо строгое наблюдение врача.

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, 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 расбуриказа). Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза на фоне совместного применения 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 реакций, связанных с введением. У пациентов, которые ранее демонстрировали реакции, связанные с лечением, в последующих циклах необходимо принять решение о проведении профилактики развития тяжелых реакций, включая применение антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств и кортикостероидов.

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

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 применения 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 (М3) и N-десметилбендамустина (М4) 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 концентрации 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. Применение 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 не рожденного ребенка и должна находиться под тщательным наблюдением. Необходимо рассмотреть возможность генетического консультирования.

Лактация

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

Фертильность

До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации 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 при применении бендамустина (см. раздел 4.8). Необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе системы органов нежелательные явления распределены и представлены по частоте развития (начиная с самых частых) и степени тяжести (в порядке убывания степени тяжести): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекция*, включая оппортунистические инфекции (например, опоясывающий лишай, цитомегаловирус, гепатит В); нечасто – пневмоцистная пневмония; редко – сепсис; очень редко – первичная атипичная пневмония.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – синдром лизиса опухоли; нечасто – миелодиспластический синдром,

острый миелоидный лейкоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения*, тромбоцитопения, лимфопения; часто – кровотечения, анемия, нейтропения; нечасто – панцитопения; редко – недостаточность костного мозга; очень редко – гемолиз.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность*; редко – анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция; очень редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – бессонница, головокружение; редко – сонливость, афония; очень редко – дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит.

Нарушения со стороны сердца: часто – кардиальная дисфункция, в частности ощущение учащенного сердцебиения, стенокардия, аритмия; нечасто – выпот в полость перикарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность; очень редко – тахикардия; частота неизвестна – мерцательная аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия, гипертензия; редко – острая недостаточность кровообращения; очень редко – флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – нарушение функции легких; очень редко – фиброз легких; частота неизвестна – пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, запор, стоматит; очень редко – геморрагический эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алоpecia, нарушения кожи*, крапивница; редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз; частота неизвестна – синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)**.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – аменорея; очень редко – бесплодие.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – воспаление слизистой оболочки рта, усталость, лихорадка; часто – боль, озноб, дегидратация, анорексия; очень редко – полиорганная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение уровня гемоглобина, повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины; часто – повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, 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 о 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

После 30-минутной инфузии бендамустина каждые 3 недели максимальная переносимая доза (МПД) составила 280 мг/м². Выявлены кардиологические события 2-й степени по СТС, подтвержденные ишемическими изменениями на ЭКГ и признанные дозолимитирующими. В ходе последующего исследования с 30-минутной инфузией бендамустина в 1-й и 2-й дни каждые 3 недели МПД составила 180 мг/м². Дозолимитирующая токсичность проявлялась в виде тромбоцитопении 4-й степени. Кардиологическая токсичность не являлась дозолимитирующей при данном режиме лечения.

Лечение

Тщательное наблюдение за состоянием пациента, включая мониторинг гематологических показателей и показателей ЭКГ. Специфический антидот неизвестен. В качестве эффективных мер контроля побочных эффектов со стороны системы крови возможно проведение трансплантации костного мозга, трансфузий форменных элементов или назначение гематологических факторов роста. Лечение симптоматическое. Диализ малоэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01AA09.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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, содержащий в своей структуре

бензимидазольное кольцо, обладает свойствами антиметаболитов (эффектом, подобным эффектам аналогов пуринов).

Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечно-клеточная 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 на 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. Точный механизм действия бендамустина остается неизвестен.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

После однократной 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м² поверхности тела бета-фаза элиминации ($T_{1/2\beta}$) составляет 28,2 минуты. Центральный 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

Бендамустина гидрохлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида 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 в/в инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м² 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 > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Печеночная недостаточность

При 30–70% опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени

(сывороточный билирубин $<1,2$ мг/дл) фармакокинетика не имела значимых различий с 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 ($T_{1/2}$), объема распределения и выведения.

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, $T_{1/2}$, объема распределения и выведения.

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Маннитол (Е421)

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)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения, раствор следует вводить немедленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C .

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 25 мг или 100 мг бендамустина гидрохлорида во флаконы из темного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками из резиновой смеси, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительной пластмассовой крышкой).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

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 БЕНДАМУСТИН-ТЛ 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 сотрудницы не допускаются к работе с цитостатическими препаратами.

Рекомендации 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 бесцветный прозрачный концентрат содержит в 1 мл 2,5 мг бендамустина. 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 конечного объема 500 мл.

Утилизация

Флаконы предназначены только для одноразового использования. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65
Электронная почта: info@drugsformulation.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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