

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бендамустин-Промомед, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Бендамустин-Промомед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бендамустин.

Бендамустин-Промомед, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 26,14 мг бендамустина (в виде гидрохлорида моногидрата) в пересчете на 25 мг бендамустина (в виде гидрохлорида).

Бендамустин-Промомед, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 104,56 мг бендамустина (в виде гидрохлорида моногидрата) в пересчете на 100 мг бендамустина (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса или порошок с фрагментами пористой массы от белого до зеленовато-желтого цвета, микрокристаллический.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бендамустин-Промомед показан к применению только у взрослых в возрасте от 18 лет 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 100 мг/м² площади поверхности тела внутривенно в виде 30-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

Неходжкинская лимфома

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

Множественная миелома

Бендамустин 120–150 мг/м² площади поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м² площади поверхности тела 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 спустя 14–20 дней с регенерацией 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, 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

Лица пожилого возраста

Отсутствуют доказательства необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 с печеночной недостаточностью

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 $1,2\text{--}3,0$ 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).

Дети

Безопасность и эффективность бендамустина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) 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 $< 3 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$);
- хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- инфекции, особенно сопровождающиеся 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, инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (VZV) и цитомегаловирусом (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. 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 приема 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 реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в некоторых случаях с летальным исходом, на фоне приема бендамустина. Врач должен информировать 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

Во время 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 врача.

Тошнота, рвота

Возможно назначение противорвотного средства для симптоматического лечения тошноты и рвоты.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях развития 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 расбуриказа). 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 реакций, связанных с введением препарата. 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). Рекомендуются 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 взаимодействий

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 концентрацию его активных метаболитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении 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 увеличить 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

Применение бендамустина во время беременности противопоказано.

Данные о применении бендамустина у беременных женщин недостаточны. По результатам доклинических исследований бендамустин обладает эмбрио-/фетолетальным, тератогенным и генотоксическим действием.

Если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть уведомлена о рисках для еще не рожденного ребенка и должна находиться под тщательным наблюдением врача. 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 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 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
инфекция*, включая оппортуни- стические инфекции (например, опоясываю- щий лишай, цитомегало- вирусная инфекция, гепатит В)		пневмо- цистная пневмония	сепсис	первичная атипичная пневмония	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>					
	синдром лизиса опухоли	миело- диспласти- ческий синдром			
		острый миелоидный лейкоз			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
лейкопения*	кровотечения	панцитопения	недостато- чность костного мозга	гемолиз	
лимфопения	анемия				
тромбоцито- пения	нейтропения				
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	гиперчувст- вительность*		анафилак- тические/ анафилак- тоидные реакции	анафилак- тический шок	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головная боль	головокру- жение		сонливость	дисгевзия	
	бессонница		афония	парестезия	
				перифери- ческая сенсорная нейропатия	
				антихоли- нергический синдром	
				неврологи- ческие расстройства	
				атаксия	
				энцефалит	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	аритмия	выпот в полость перикарда		тахикардия	мерцательная аритмия
	стенокардия	инфаркт миокарда			
	кардиальная дисфункция, в частности, сердцебие- ние	сердечная недостаточ- ность			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	гипотензия		острая не- доста- точность крово- обращения	флебит	
	гипертензия				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
	нарушение функции легких			фиброз легких	пневмонит
					диффузное альвеолярное кровотечение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>					
тошнота	диарея			геморрагический эзофагит	
рвота	запор			желудочно-кишечные кровотечения	
	стоматит				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
					печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
	алопеция		эритема		синдром Стивенса-Джонсона
	нарушения кожи*		дерматит		токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)
	крапивница		зуд		лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)**
			макулопапулезная сыпь		

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			гипергидроз		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
					почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					
	аменорея			бесплодие	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
воспаление слизистой оболочки	боль			полиорганная недостаточность	
усталость	озноб				
лихорадка	дегидратация				
	анорексия				
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
снижение гемоглобина	повышение активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, концентрации билирубина				
повышение концентрации креатинина, мочевины	гипокалиемия				

* - без дополнительных уточнений.

** - комбинированная терапия с применением ритуксимаба.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось об отдельных случаях некроза после непреднамеренного внесосудистого введения, а также синдрома 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

После введения 30-минутной инфузии бендамустина каждые 3 недели максимальная переносимая доза (МПД) составила 280 мг/м². Выявлены кардиологические события 2 степени по СТС, подтвержденные ишемическими изменениями ЭКГ, и признанные дозолимитирующими.

В ходе последующего исследования при 30-минутной инфузии бендамустина в 1 и 2 дни каждые 3 недели МПД составила 180 мг/м². 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 побочных 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, содержащий в своей структуре бензимидазольное кольцо, обладает свойствами антиметаболитов (эффектом, подобным эффектам аналогов пуринов).

Фармакодинамические эффекты

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, 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 бендамустинем и антрациклинами или алкилирующими агентами. Точный механизм действия бендамустина остается неизвестным.

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 28,3 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

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 (М3)

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/м² поверхности тела составило 639,4 мл/мин. Около 20 % введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 часов.

Количества экскретируемого почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагаются в порядке убывания следующим образом: моногидроксibenдамустин > бендамустин > дигидроксibenдамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Особые группы пациентов

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 соотношении C_{max}, t_{max}, AUC, T_{1/2β}, 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_{1/2β}), 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

Маннитол

6.2. Несовместимость

Данное лекарственное средство не должно смешиваться с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления и разбавления химическая и физическая стабильность препарата сохраняется в течение 3,5 часов при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % и в течение 2 дней при температуре от 2 °С до 8 °С при хранении в полиэтиленовом пакете.

С микробиологической точки зрения препарат Бендамустин-Промомед 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 при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Дозировка 25 мг: по 56,14 мг препарата (25 мг действующего вещества) во флаконы темного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми бромобутиловыми пробками и обжаты колпачками комбинированными.

По 1, 5, 10 или 20 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Дозировка 100 мг: по 224,56 мг препарата (100 мг действующего вещества) во флаконы темного стекла 2-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми бромобутиловыми пробками и обжаты колпачками комбинированными.

По 1, 5, 10 или 20 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Общие меры предосторожности

При обращении с препаратом Бендамустин-Промомед 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

Инструкция по восстановлению

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.

Восстановленный раствор: прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до зеленовато-желтого цвета раствор.

Инструкция по разведению

Полученный концентрат содержит 2,5 мг бендамустина. После 5–10-минутной экспозиции необходимая доза бендамустина разводится в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузии.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Флаконы предназначены только для одноразового использования.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 495 640 25 28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Бендамустин-Промомед доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.