

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бендамустин.

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

Каждый флакон содержит 26,1 мг бендамустина (в виде гидрохлорида моногидрата) в пересчете на 25 мг бендамустина (в виде гидрохлорида).

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

Каждый флакон содержит 104,6 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

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат КОВАДА показан к применению у взрослых.

- Терапия первой линии хронического лимфолейкоза (стадия по Бинет В или С) у пациентов, не являющихся кандидатами для терапии флударабином (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена).
- Индолетные 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

Препарат КОВАДА следует применять только под наблюдением врачей, имеющих опыт применения химиотерапевтических препаратов.

Режим дозирования

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

Неходжкинская лимфома

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

Множественная миелома

120–150 мг/м² поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном 60 мг/м² 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

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 тяжести (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 (уровень билирубина в сыворотке крови $> 3,0$ мг/дл).

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.

Лица пожилого возраста

Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Дети

Безопасность и эффективность препарата КОВАДА у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Доступные на настоящий момент данные недостаточны для внесения рекомендаций по режиму дозирования.

Способ применения

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения. Продолжительность инфузии составляет 30–60 минут.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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 (см. раздел 4.6);
- беременность (см. раздел 4.6);
- 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), 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 гидрохлорида 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 появлении симптомов (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 гидрохлорида 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 (см. раздел 4.8).

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 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

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.

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 реакций, 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). 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 кортикостероидов, 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 (см. раздел 5.2). Ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир, циметидин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови.

Индукторы изофермента 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 изофермента 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 (см. раздел 4.3). Риск увеличивается у пациентов, иммунная функция которых уже нарушена вследствие основного заболевания.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (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. До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

Беременность

Данные о применении бендамустина у беременных женщин недостаточны. По результатам доклинических исследований бендамустина гидрохлорид обладает эмбрио-/фетолетальным, тератогенным и генотоксическим действием. Применение бендамустина во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

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 бендамустина грудное вскармливание необходимо прекратить (см. раздел 4.3).

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

КОВАДА оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Были зарегистрированы атаксия, периферическая нейропатия, сомнолентность (см. раздел 4.8). Пациентов необходимо проинформировать, что в случае возникновения симптомов и признаков данных состояний им следует избегать потенциально опасных занятий, таких как управление транспортными средствами и работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Ниже представлены данные, полученные при применении бендамустина гидрохлорида.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам MedDRA и с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

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).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные во время терапии бендамустином гидрохлоридом

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Инфекция*, включая оппортунистические инфекции (например, опоясывающий герпес, цитомегаловирус, гепатит В)
	Нечасто	Пневмоцистная пневмония Йировеца
	Редко	Сепсис
	Очень редко	Атипичная первичная пневмония
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Часто	Синдром лизиса опухоли
	Нечасто	Миелодиспластический синдром, острая миелоидная лейкемия

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Лейкопения*, тромбоцитопения, лимфопения
	Часто	Кровоизлияние, анемия, нейтропения
	Нечасто	Панцитопения
	Редко	Недостаточность костного мозга
	Очень редко	Гемолиз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Часто	Гиперчувствительность*
	Редко	Анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция
	Очень редко	Анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Бессонница, головокружение
	Редко	Сомнолентность, афония
	Очень редко	Дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинергический синдром, неврологические нарушения, атаксия, энцефалит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Дисфункция сердца, в частности сердечбиение, стенокардия, аритмия
	Нечасто	Перикардальный выпот, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность
	Очень редко	Тахикардия
	Частота неизвестна	Фибрилляция предсердий
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Гипотензия, гипертензия
	Редко	Острая сосудистая недостаточность
	Очень редко	Флебит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Нарушение функции легких
	Очень редко	Легочный фиброз
	Частота неизвестна	Пневмонит, легочное альвеолярное кровотечение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	Тошнота, рвота
	Часто	Диарея, запор, стоматит
	Очень редко	Эзофагит геморрагический, желудочно-кишечное кровотечение
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Частота неизвестна	Печеночная недостаточность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Алопеция, нарушения со стороны кожи*, крапивница
	Редко	Эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (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	Отсутствие менструаций
	Очень редко	Бесплодие
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Воспаление слизистой оболочки, усталость, пирексия
	Часто	Боль, озноб, обезвоживание, анорексия
	Очень редко	Полиорганная недостаточность
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Снижение показателя гемоглобина, повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины

	Часто	Повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня 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 острой миелоидной лейкемии 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)

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 в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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 степени по СТС, подтвержденные ишемическими изменениями ЭКГ и признанные дозолимитирующими.

В ходе последующего исследования при 30-минутной инфузии бендамустина в дни 1 и 2 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 нежелательных реакций. Диализ бендамустина гидрохлорида 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 лейкозов, 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 препаратами или ритуксимабом.

Точный механизм действия бендамустина остается неизвестен.

Клиническая эффективность и безопасность

Хронический лимфолейкоз

Показания к применению при хроническом лимфолейкозе подтверждены единственным открытым исследованием, в котором сравнивали бендамустин с хлорамбуцилом. В проспективное многоцентровое рандомизированное исследование были включены 319 ранее не леченных пациентов с хроническим лимфолейкозом стадии В или С по Бинету, нуждающихся в терапии. Первую линию терапии бендамустина гидрохлоридом 100 мг/м² внутривенно в дни 1 и 2 (BEN) сравнивали с лечением хлорамбуцилом 0,8 мг/кг в дни 1 и 15 (CLB) в течение 6 циклов в обеих группах. Пациенты получали аллопуринол с целью профилактики синдрома лизиса опухоли.

Пациенты с BEN имели значительно более длительную медианную выживаемость без прогрессирования, чем пациенты, получавшие лечение CLB (21,5 против 8,3 месяцев, $p < 0,0001$ при последнем наблюдении). Общая выживаемость статистически значимо не различалась (медиана не достигнута). Средняя продолжительность ремиссии составила 19 месяцев при лечении BEN и 6 месяцев при лечении CLB ($p < 0,0001$). Оценка безопасности в обеих группах лечения не выявила каких-либо неожиданных нежелательных эффектов по

природе и частоте. Доза BEN была снижена у 34 % пациентов. Лечение BEN было прекращено у 3,9 % пациентов из-за аллергических реакций.

Индолентные неходжкинские лимфомы

Показания к вялотекущим неходжкинским лимфомам основывались на двух неконтролируемых исследованиях фазы II.

В основном проспективном многоцентровом открытом исследовании 100 пациентов с вялотекущими В-клеточными неходжкинскими лимфомами, резистентными к моно- или комбинированной терапии ритуксимабом, лечились монотерапией BEN. Пациенты прошли в среднем 3 предыдущих курса химиотерапии или биологической терапии. Среднее количество предыдущих курсов, содержащих ритуксимаб, составляло 2. У пациентов не было ответа или наблюдалось прогрессирование в течение 6 месяцев после лечения ритуксимабом. Доза BEN составила 120 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни, запланировано не менее 6 циклов. Продолжительность лечения зависела от ответа (запланировано 6 циклов). Общий процент ответов составил 75 %, включая 17 % полных (CR и CRu) и 58 % частичных ответов, по оценке независимого комитета по обзору. Средняя продолжительность ремиссии составила 40 недель. BEN обычно хорошо переносился при введении в этой дозе и по графику.

Показания также подтверждаются другим проспективным многоцентровым открытым исследованием с участием 77 пациентов. Популяция пациентов была более гетерогенной, в том числе: вялотекущие или трансформированные В-клеточные неходжкинские лимфомы, резистентные к моно- или комбинированной терапии ритуксимабом. У пациентов не было ответа, или в течение 6 месяцев наблюдалось прогрессирование, или была неблагоприятная реакция на предшествующее лечение ритуксимабом. Пациенты прошли в среднем 3 предыдущих курса химиотерапии или биологической терапии. Среднее количество предыдущих курсов, содержащих ритуксимаб, составляло 2. Общая частота ответа составила 76 % при средней продолжительности ответа 5 месяцев (29 [95 % ДИ 22,1, 43,1] недель).

Множественная миелома

В проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование был включен 131 пациент с распространенной множественной миеломой (стадия Дьюри-Сальмона II с прогрессированием или стадия III). Терапию первой линии бендамустина гидрохлоридом в сочетании с преднизолоном (БП) сравнивали с лечением мелфаланом и преднизолоном (МП).

Переносимость в обеих группах лечения соответствовала известному профилю безопасности соответствующих лекарственных средств со значительно большим снижением доз в группе БП. Доза: бендамустина гидрохлорид 150 мг/м² внутривенно в дни 1 и 2 или мелфалан 15 мг/м² в/в в 1-й день, каждый в комбинации с преднизолоном. Продолжительность лечения зависела от ответа и составляла в среднем 6,8 цикла в группе БП и 8,7 цикла в группе МП.

Пациенты с лечением БП имели более длительную медианную выживаемость без прогрессирования, чем пациенты с МП (15 [95 % CI 12–21] по сравнению с 12 [95 % CI 10 – 14] месяцев) ($p = 0,0566$). Среднее время до неэффективности лечения составило 14 месяцев при лечении БП и 9 месяцев при лечении МП. Продолжительность ремиссии составила 18 месяцев при лечении БП и 12 месяцев при лечении МП. Разница в общей выживаемости значимо не отличалась (35 месяцев БП по сравнению с 33 месяцами МП). Переносимость в обеих группах лечения соответствовала известному профилю безопасности соответствующих лекарственных средств со значительно большим снижением доз в группе БП.

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 гаммагидроксибендамустина (М3) и N-десметилбендамустина (М4) в печени задействован изофермент CYP 1A2 цитохрома P450. *In vitro* бендамустин не ингибирует CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 и CYP 3A4.

Элиминация

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной внутривенной инфузии бендамустина 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 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.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

При 30–70 % опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функцией 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.

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.

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции, которые не наблюдались в клинических исследованиях, но наблюдались у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням клинического воздействия, и которые могут иметь отношение к клиническому использованию, были следующими.

Гистологические исследования у собак показали макроскопически видимую гиперемию слизистой оболочки и геморрагию в желудочно-кишечном тракте. При микроскопическом

исследовании выявлены обширные изменения лимфатической ткани, свидетельствующие об иммуносупрессии и канальцевых изменениях почек и яичек, а также атрофические некротические изменения эпителия предстательной железы.

Исследования на животных показали, что бендамустин обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

Бендамустин вызывает аберрации хромосом и обладает мутагенным действием как *in vivo*, так и *in vitro*. В долгосрочных исследованиях на самках мышей бендамустин является канцерогенным.

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)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 48 часов при температуре 2–8 °С и не более 3,5 часов при температуре не выше 25 °С, если восстановление (разведение) и т.п. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 25 мг или по 100 мг бендамустина гидрохлорида помещают во флакон из темного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на 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

Инструкции по обращению с цитотоксическими препаратами

При обращении медицинского персонала с данным цитотоксичным препаратом требуется соблюдение всех мер предосторожности, гарантирующих защиту работника и его окружения.

Приготовление раствора цитотоксического препарата для внутривенного введения должно проводиться специально обученным опытным персоналом, обладающим знаниями о препарате, в условиях, гарантирующих защиту персонала, работающего с лекарственными препаратами, и его окружения, в соответствии с правилами, установленными в медицинском учреждении. Работы необходимо проводить в специально отведенном для этого месте. В данной зоне запрещено курить, принимать пищу и пить. Работники при обращении с препаратом должны использовать соответствующие материалы и одежду, в частности халаты с длинными рукавами, защитные маски, головные уборы, защитные очки, стерильные одноразовые перчатки, защитные покрытия для рабочей зоны, специальные контейнеры и мешки для сбора отходов.

Необходимо проявлять осторожность при обращении с каловыми и рвотными массами. Беременные женщины должны быть предупреждены о необходимости избегать обращения с являющимся цитотоксичным бендамустином. В случае контакта инфузионного раствора бендамустина с кожными покровами необходимо немедленно и тщательно промыть место контакта водой. В случае контакта инфузионного раствора бендамустина со слизистыми оболочками необходимо немедленно и тщательно промыть соответствующие участки водой.

Рекомендации для приготовления 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 инъекции и встряхивают до полного растворения.

Инструкция по разведению

Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит 2,5 мг/мл бендамустина. После 5–10 минутной экспозиции необходимая доза бендамустина разводится в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата КОВАДА 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).