

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бендамустин Канон, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Бендамустин Канон, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бендамустин.

Бендамустин Канон, 25 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

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

Бендамустин Канон, 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

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 Бендамустин Канон показан к применению только у взрослых:

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Инфузию 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 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 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 установлена. Доступные на настоящий момент данные недостаточны для внесения рекомендаций по режиму дозирования.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении 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 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, 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 СВ4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) ($<200/\text{мкл}$) в течение не менее 7-9 месяцев после завершения лечения. Лимфопения и снижение числа СВ4-положительных Т-клеток более выражены при применении бендамустина в комбинации с ритуксимабом. Пациенты с лимфопенией и низким уровнем СВ4-положительных Т-клеток после лечения с применением бендамустина становятся более восприимчивыми к (оппортунистическим) инфекциям. В случае снижения числа СВ4-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 на 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 поддержания 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). Рекомендуется периодически проводить осмотр кожи всех пациентов, особенно у пациентов с факторами риска рака кожи.

Контрацепция

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием.

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

Экстравазация

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

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В образовании гамма-гидроксibenдамустина (M3) и N-десметил-бендамустина (M4) посредством печеночного метаболизма задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир, циметидин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови. Индукторы CYP1A2 (например, омепразол, курение) потенциально могут уменьшить плазменные концентрации бендамустина и увеличить концентрацию его активных метаболитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном 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

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

Если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть уведомлена о рисках для еще нерожденного ребенка и должна находиться под тщательным наблюдением. Необходимо рассмотреть возможность генетического консультирования.

Лактация

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

Фертильность

До начала лечения мужчинам рекомендуется прибегнуть к 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 быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении бендамустина.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической систем:

очень часто - лейкопения (*), лимфопения, тромбоцитопения;

часто - кровотечения, анемия, нейтропения;

нечасто - панцитопения;

редко - недостаточность костного мозга;

очень редко - гемолиз.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто - тошнота, рвота;

часто - диарея, запор, стоматит;

очень редко - геморрагический эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения.

Нарушения со стороны сердца

часто - аритмия, стенокардия, кардиальная дисфункция, в частности сердцебиение, гипотензия, гипертензия;

нечасто - выпот в полости перикарда; инфаркт миокарда, сердечная недостаточность;
редко-острая недостаточность кровообращения;
очень редко - тахикардия, флебит;
неизвестно - мерцательная аритмия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто - нарушение функции легких;
очень редко - фиброз легких;
неизвестно - пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль;
часто - головокружение, бессонница;
редко - сонливость, афония;
очень редко - дисгевзия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия,
антихолинергический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - алоpecia, нарушения кожи (*), крапивница;
редко - эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь, гипергидроз;
неизвестно - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН),
лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) **.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто - гиперчувствительность (*);
редко - анафилактические/анафлактоидные реакции;
очень редко - анафилактический шок.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто - аменорея;
очень редко - бесплодие.

Инфекции и инвазии:

очень часто - инфекция (*), включая оппортунистические инфекции (например,
опоясывающий лишай, цитомегаловирусная инфекция, 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 печени и желчевыводящих путей:

неизвестно - печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

неизвестно - почечная недостаточность, нефрогенный несахарный диабет.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто - воспаление слизистой оболочки, усталость, лихорадка;

часто - боль, озноб, дегидратация, анорексия;

очень редко - полиорганная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто - снижение гемоглобина, повышение концентрации креатинина, мочевины;

часто - повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, концентрации билирубина, гипокалиемия.

Описание выборочных нежелательных реакций

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

Риск развития миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза возрастает у пациентов, получающих лечение с применением алкилирующих препаратов (включая бендамустин). Вторичное злокачественное новообразование может возникнуть через несколько лет после прекращения химиотерапии.

(*) - 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 отношения «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 (Росздравнадзор),

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03,

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети Интернет: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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 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 побочных реакций.

Диализ бендамустина и его метаболитов малоэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

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, 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 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 алкилатами.

5.2. Фармакокинетика

Биотрансформация

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.

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 (М4) 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: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушенной функцией печени: 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.

Пациенты с нарушением функции почек: фармакокинетические параметры у пациентов с клиренсом креатинина >10 мл/мин, в том числе находящиеся 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.

Пожилые пациенты: 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

Вспомогательное вещество:

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)

Неоткрытый флакон

3 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 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

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 25 мг: по 68,6 мг лиофилизированного порошка во флакон медицинский темного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 24-26 мл, укупоренный пробкой резиновой бромбутиловой или пробкой резиновой, или пробкой резиновой для упаковки лиофильных лекарственных средств, закатанной колпачком из фольги алюминиевой.

По 1, 2, 5, 10 или 20 флаконов вместе с перегородками из картона и инструкцией по применению в пачку из картона или по 5 флаконов в пластиковый поддон из пленки поливинилхлоридной или из полиэтилентерефталата; по 1, 2 или 4 пластиковых поддона вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Дозировка 100 мг: по 274,6 мг лиофилизированного порошка во флакон медицинский темного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 60-62 мл, укупоренный

пробкой резиновой бромбутиловой или пробкой резиновой, или пробкой резиновой для упаковки лиофильных лекарственных средств, закатанной колпачком из фольги алюминиевой.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с перегородками из картона и инструкцией по применению в пачку из картона или по 5 флаконов в пластиковый поддон из пленки поливинилхлоридной или из полиэтилентерифталата; по 1, 2 пластиковых поддона вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

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

Общие меры предосторожности

При обращении с препаратом Бендамустин Канон необходимо избегать вдыхания, контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками (необходимо ношение перчаток и защитной одежды!).

При попадании на кожу и слизистые оболочки необходимо промыть их водой с мылом, глаза необходимо промыть физиологическим раствором. По возможности рекомендуется работать на специальных лабораторных столах (с ламинарным потоком воздуха), покрытых водонепроницаемой поглощающей одноразовой фольгой. Беременные сотрудники не допускаются к работе с цитостатическими препаратами.

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 Бендамустин Канон растворяется в 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии (применение других растворов для инъекций не допускается) до получения конечного объема 500 мл. Полученный раствор следует вводить немедленно после приготовления.

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

Флаконы предназначены только для одноразового использования.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация,

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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