

Инструкция по применению лекарственного средства

БЕНДАМУСТИН (BENDAMUSTINE)

Торговое название: Бендамустин

Международное непатентованное название: Бендамустин (bendamustine)

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: бендамустина гидрохлорид 100 мг

вспомогательные вещества: маннитол

Описание

Белый или почти белый лиофилизированный брикет, порошок или брикет с порошком.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Алкилирующие средства. Аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: [L01AA09]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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 бендамустином и антрациклинами или алкилатами.

Фармакокинетика

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. Центральный объем распределения при болюсной 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.

Способность бендамустина к связыванию с белками плазмы крови не нарушается при низких концентрациях альбумина в плазме крови, у пациентов в возрасте старше 70 лет и при поздних стадиях опухолей.

Метаболизм

Бендамустина гидрахлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании N-десметилбендамустина и окисленного метаболита 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 и экскреция

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 с почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > 14-деметилбендамустин. С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушенной функцией печени: 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 C_{max} , t_{max} , AUC, $T_{1/2\beta}$, 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 отношении C_{max} , t_{max} , AUC, $T_{1/2\beta}$, объема распределения и выведения.

Пожилые пациенты: пациенты до 84 лет включались в исследование фармакокинетики бендамустина, у лиц более старшего возраста фармакокинетические параметры значимо не различались.

Показания к применению

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (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.

- Множественная миелома II стадии с прогрессированием или III стадии (по классификации Дьюри-Сальмона) в комбинации с преднизолоном.

Противопоказания к применению

- **Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость;**
- Беременность и лактация;
- Умеренная и выраженная печеночная недостаточность;
- Желтуха;
- Количество нейтрофилов менее 1500/мкл и/или тромбоцитов менее 75000/мкл;
- Хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- Инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;
- Детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

При легкой недостаточности печени, при нарушениях функции почек.

Пациенты с наличием в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний (инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия) нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле ЭКГ в процессе терапии Бендамустином.

Способ применения и дозы

При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Бендамустин предназначен для внутривенного (в/в) введения.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

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

В случае развития гематологической токсичности 3-4 степени или негематологической токсичности 2 степени выраженности введение Бендамустина должно быть отложено как минимум до восстановления показателей абсолютного количества нейтрофилов 1000/мкл и количества тромбоцитов > 75000/мкл и/или снижения степени выраженности негематологической токсичности до ≥ 1 степени.

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии токсичности 3-4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до 50 мг/м². В случае повторного возникновения гематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 25 мг/м².

Модификация доз при негематологической токсичности: при клинически выраженных признаках 3-4 степени токсичности дозу Бендамустина при последующих циклах следует снизить до 50 мг/м².

Неходжкинская лимфома

Монотерапия: Бендамустин 120 мг/м² в виде 60 минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21 дневного цикла (до 8 циклов)

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии токсичности 4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до 90 мг/м². В случае повторного возникновения гематологической токсичности 4 степени доза препарата должна быть снижена до 60 мг/м²

Модификация доз при негематологической токсичности: при развитии токсичности 3-4 степени дозу Бендамустина при последующих циклах следует снизить до 90 мг/м² В случае повторного возникновения негематологической токсичности 3-4 степени доза

препарата должна быть снижена до 60 мг/м²

Комбинированная терапия: Бендамустин 60 мг/м² поверхности тела внутривенно в виде 30 минутной инфузии ежедневно с 1 по 5 дни, винкристин внутривенно в 1 день, преднизолон 100 мг/м² внутривенно ежедневно с 1 по 5 дни каждого 21 дневного цикла.

Множественная миелома

Бендамустин 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.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нормальной функцией печени (концентрация билирубина в сыворотке крови < 1,2 мг/дл). При легкой степени печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. При умеренной (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2,5-10 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или концентрация сывороточного билирубина выше ВГН в 1,5-3 раза) или тяжелой печеночной недостаточности (концентрация билирубина в сыворотке крови > 3 X ВГН) бендамустин применять нельзя.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина >10 мл/мин.

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

Содержимое флакона 100 мг разводят в 40 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения.

Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит 2,5 мг/мл бендамустина. После 5 - 10 минутной экспозиции необходимая доза Бендамустина растворяется в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузии. Химическая и физическая стабильность данного раствора сохраняется на протяжении 5 часов при комнатной температуре и 5 дней при хранении в холодильнике.

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить сразу же после приготовления раствора, если метод разведения не исключает возможности его микробного обсеменения. Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за время и условия хранения готового раствора несет подготовившее его лицо.

Побочное действие

При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: часто: от 1/100 до < 1/10, нечасто: от \geq 1/1000 до < 1/100, редко: от \geq 1/10 000 до 1/1000, частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

Со стороны органов кроветворения: очень часто - лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, анемия, тромбоцитопения; часто - кровотечения; очень редко - гемолиз.

Со стороны системы пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, воспаление слизистых оболочек, боль в животе, диспепсия; часто – диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина; очень редко - геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – дисфункция сердца, аритмия, тахикардия, снижение артериального давления; нечасто - выпот в полости перикарда;

редко – острая сосудистая недостаточность; очень редко - тахикардия, инфаркт миокарда, сердечно- легочная недостаточность, флебит.

Со стороны дыхательной системы: часто – легочная дисфункция, кашель, одышка, свистящее дыхание, назофарингит; очень редко - фиброз легких, первичная атипичная пневмония

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение, бессонница; часто - нарушения вкуса, тревожность, депрессия; редко - повышенная сонливость, афония; очень редко - парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, антихолинэргический синдром, неврологические расстройства, атаксия, энцефалит.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – алопеция; часто – кожная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, повышенная ночная потливость, гипергидроз; очень редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто -боль в спине; часто - артралгия, боль в конечностях, боль в костях.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности (аллергический дерматит, крапивница); редко - анафилактические/анафилактоидные реакции; очень редко- анафилактический шок.

Со стороны репродуктивной системы: часто - аменорея; очень редко - бесплодие.

Местные реакции: часто – боль в месте инъекции, эритема; редко — некроз окружающих тканей.

Прочие: очень часто – повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперурикемия; часто - периферические отеки, гипокалиемия; редко - сепсис; очень редко -синдром распада опухоли.

Передозировка

При применении максимальной однократной дозы 280 мг/м² у пациентов на 7-21 день наблюдались нарушения на ЭКГ, включая удлинение интервала Q-T, синусовая тахикардия, изменения зубцов ST и T и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Специфический антидот неизвестен. В случае возможной передозировки следует тщательно наблюдать за пациентом, включая мониторинг гематологических показателей и показателей ЭКГ. Лечение симптоматическое. Диализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Никаких специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. Активные метаболиты бендамустина, гамма-гидрокси бендамустин (М3) и N-демсетилбендамустин (М4) образуются под действием Р450 СУР1А2. Ингибиторы СУР1А2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови. Индукторы СУР1А2 (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 СУР1А2 или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Бендамустин в комбинации с другими миелосупрессивными агентами усиливает эффект подавления костного мозга и токсические свойства. Как и другие цитостатики Бендамустин подавляет выработку антител, усиливая риск инфекции при вакцинации.

Особые указания

Лечение Бендамустином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

На фоне терапии следует регулярно, как минимум один раз в неделю контролировать

показатели периферической крови и показатели активности печеночных ферментов.

Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило, наблюдается на 14-20 день, восстановление - через 3-5 недель.

При использовании Бендамустина отмечено изменение функции почек, в том числе развитие почечной недостаточности, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить с последующим охлаждением места введения и поднятием руки. Оставшийся препарат должен быть введен в другую вену.

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием. Пациентам на фоне терапии и как минимум в течение 6-ти месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата.

При попадании на кожу и слизистые необходимо промыть их водой с мылом.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг.

Лекарственное средство упаковано во флаконы темного стекла вместимостью 50 мл, укупоренные резиновой пробкой и отщелкивающейся крышечкой из темно-синей пластмассы. Каждый флакон помещают в пластиковый контейнер, который вместе с инструкцией по медицинскому применению упаковывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. После приготовления раствор следует использовать немедленно. Транспортировка лекарственного средства возможна при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь, ул. Академика В. Ф. Купревича, д.5, к.3, г. Минск, 220141, тел./факс: +375 17 268 63 64
по заказу СООО «НАТИВИТА», Республика Беларусь