

UA/12393/01/01  
N 2346 Ver 16.10.2020

64

Переклад інструкції для медичного застосування лікарського засобу  
що маркетується та планується до ввозу на територію України

**Бендамустин Аккорд®**

**Склад**

*Діюча речовина:* бендамустину гідрохлорид еквівалентно бендамустину гідрохлориду моногідрату.

*Допоміжні речовини:* маніт.

**Лікарська форма та кількість діючої речовини на одиницю**

Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій.

Флакони по 25 мг і 100 мг бендамустину гідрохлориду.

**Показання**

Хронічна лімфоцитарна лейкемія.

Терапія першої лінії при фолікулярній неходжкінській лімфомі в поєднанні з ритуксимабом.

Фолікулярна неходжкінська лімфома у пацієнтів при прогресуванні хвороби під час або через 6 місяців після лікування ритуксимабом чи терапії, що містила ритуксимаб. Немає клінічних досліджень щодо лікування рецидиву через 6 місяців.

**Спосіб застосування та дози**

Шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин (див. «Особливі заходи безпеки»). Інфузії здійснюють під наглядом лікаря з відповідною кваліфікацією та досвідом застосування хіміотерапевтичних препаратів.

*Хронічна лімфоцитарна лейкемія*

Дозування бендамустину становить 100 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу; курс повторюють кожні 4 тижні.

*Фолікулярна неходжкінська лімфома*

*У комбінації з ритуксимабом*

Дозування бендамустину становить 90 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу плюс 375 мг/м<sup>2</sup> ритуксимабу внутрішньовенно у 1-й день курсу; курс повторюють кожні 4 тижні.

*Моноterapia*

Дозування бендамустину становить 120 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу; курс повторюють кожні 3 тижні. Повідомляти про зниження дози або зміну дози у 68 % пацієнтів (див. «Корекція дози»).

*Корекція дози*

У пацієнтів із пригніченням кісткового мозку в анамнезі максимальна доза бендамустину не повинна перевищувати 70 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу; курс повторюють кожні 4 тижні.

Лікування необхідно відкласти або припинити, якщо рівень лейкоцитів знизився до  $<3 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $<75 \times 10^9/\text{л}$ . Після підвищення показників лейкоцитів до  $4 \times 10^9/\text{л}$  та тромбоцитів до  $>100 \times 10^9/\text{л}$  лікування бендамустином може бути продовжено. Максимальне

зниження рівня лейкоцитів та тромбоцитів спостерігається через 14-20 днів, а регенерація через 3-5 тижнів.

Крім того, рекомендується ретельний контроль показників крові в інтервалах між лікуванням, якщо бендамустин вводиться з перервами між курсами терапії та/або в комбінації з іншими препаратами, що пригнічують кістковий мозок, щоб можна було коригувати дозу у разі необхідності.

При негематологічній токсичності зниження дози повинно базуватися на погіршенні загальних критеріїв токсичності при попередньому курсі лікування. Рекомендовано знизити дозу на 50 % при 3-му рівні загальних критеріїв токсичності. Потрібно дотримуватися нижньої межі 50 мг/м<sup>2</sup>. При 4-му рівні загальних критеріїв токсичності рекомендується припинити застосування препарату.

У разі необхідності зниження дози слід проводити індивідуально в 1-й та 2-й день курсу лікування.

*Спеціальні інструкції щодо дозування*

*Печінкова недостатність*

На підставі фармакокінетичних даних немає необхідності в корекції дози для пацієнтів з помірно зниженою функцією печінки (рівень білірубіну сироватки крові <1,2 мг/дл). Для пацієнтів із середнім ступенем печінкової недостатності рекомендується зниження дози на 30 % (рівень білірубіну сироватки крові 1,2-3 мг/дл).

Даних щодо застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (рівень білірубіну сироватки крові >3 мг/дл) немає. Тому прийом бендамустину цим пацієнтам протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

*Ниркова недостатність*

На підставі фармакокінетичних даних, немає необхідності у корекції дози для пацієнтів із кліренсом креатиніну >10 мл/хв (див. також розділ «Фармакокінетика»). Досвід застосування пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений.

*Діти*

Безпека та ефективність бендамустину у дітей не встановлені, тому застосування бендамустину дітям та підліткам не рекомендується.

*Пацієнти літнього віку*

Немає доказів необхідності корекції дозування у пацієнтів літнього віку (див. також розділ «Фармакокінетика»).

**Протипоказання**

- Підвищена чутливість до бендамустину та/або маніту.
- Вагітність, підозра на вагітність та період годування груддю.
- Тяжка печінкова недостатність (рівень білірубіну сироватки крові >3,0 мг/дл).
- Жовтяниця.
- Тяжке пригнічення кісткового мозку та виражені зміни кількості формених елементів у крові.
- Хірургічне втручання менш ніж за 30 днів до початку лікування.
- Інфекції, особливо ті, які супроводжуються лейкопенією.
- Період вакцинації проти жовтої гарячки.

**Особливості застосування**

*Міелосупресія*



У пацієнтів, які застосовують бендамустин, може розвинутися мієлосупресія. Необхідно проводити контроль кількості формених елементів у крові та припинити лікування при кількості лейкоцитів  $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$  та/або тромбоцитів  $\leq 7,5 \times 10^9/\text{л}$ . Курс лікування препаратом можна продовжувати при таких показниках: лейкоцити  $> 4 \times 10^9/\text{л}$  і тромбоцити  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ . У разі необхідності лікування слід продовжувати у наступному курсі зі зниженою дозою.

#### *Інфекції*

Під час лікування бендамустином повідомляли про розвиток інфекцій із серйозним, у т.ч. із летальним наслідком, включаючи бактеріальні інфекції (пневмонія та сепсис) та інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (опортуністичні інфекції), такими як збудники пневмоцистної пневмонії, вітряної віспи, і цитомегаловірусу. Лікування бендамустином може призвести до тривалої лімфопенії ( $< 600/\text{мкл}$ ) і зниженого рівня CD4-позитивних Т-клітин (Т-хелперів) ( $< 200/\text{мкл}$ ) протягом принаймні 7–9 місяців після завершення лікування. Лімфопенія та зниження кількості CD4-позитивних Т-клітин виявляється більш вираженим, коли бендамустин застосовують у комбінації з ритуксимабом. Пацієнти з лімфопенією та низькою кількістю CD4-позитивних Т-клітин, що було спричинено застосуванням бендамустину, більш чутливі до розвитку (опортуністичних) інфекцій. Для зменшення ризику рекомендуються такі заходи:

- Ретельний моніторинг пацієнтів на предмет тривалої лімфопенії ( $< 500/\text{мкл}$ ) та низької кількості CD4-позитивних Т-клітин ( $< 200/\text{мкл}$ ).
- Ретельне спостереження за симптомами порушення дихання під час лікування.
- Одночасне застосування антимікробної профілактики лімфопенії ( $< 500/\text{мкл}$ ) та низької кількості CD4-позитивних Т-клітин ( $< 200/\text{мкл}$ ), а також додаткових методів лікування Г-КСФ та/або імуноглобуліном у разі необхідності.
- Пацієнтам із розвитком мієлосупресії внаслідок застосування бендамустину гідрохлориду необхідно звернутися до лікаря, якщо відмічаються прояви інфекції, зокрема гарячка чи респіраторні симптоми.
- Якщо є ознаки (опортуністичних) інфекцій, слід розглянути необхідність припинення лікування бендамустином (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Реактивація гепатиту В*

У пацієнтів, які є хронічними носіями вірусу гепатиту В, після введення бендамустину може виникати реактивація гепатиту В.

У окремих випадках спостерігалась гостра печінкова недостатність у т.ч. з летальним наслідком. Перш ніж розпочати лікування бендамустином, пацієнти мають пройти тест на HBV-інфекцію. До початку лікування пацієнти з позитивними результатами тесту на гепатит В (в тому числі з активним захворюванням) і пацієнти з позитивним результатом щодо HBV-інфекції під час лікування мають проконсультуватися з лікарем (лікарем-гепатологом). Це ж стосується і пацієнтів з позитивним результатом тесту на гепатит В під час лікування. Носії HBV, які потребують лікування бендамустином, мають бути під ретельним наглядом для виявлення симптомів активних проявів інфекції HBV протягом всього курсу терапії та принаймні 7-9 місяців після закінчення терапії (див. «Побічні ефекти»).

#### *Реакції з боку шкіри*

Повідомляли про реакції з боку шкіри, включаючи висипання, токсичні шкірні реакції та бульозну скзантсму. Деякі реакції з боку шкіри виникали при застосуванні бендамустину в комбінації з іншими протипухлинними засобами, тому причинно-наслідковий зв'язок чітко встановити не можна.

Шкірні реакції, що виникли, можуть прогресувати при продовженні лікування, а їх прояви посилюватися. При прогресуванні шкірних реакцій лікування бендамустином потрібно припинити. При тяжких шкірних реакціях, коли підозрюється причинно-наслідковий зв'язок з бендамустином, відмінити застосування препарату. Повідомляли про поодинокі випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу, включаючи деякі



випадки з летальним наслідком у пацієнтів, які отримували бендамустин у комбінації з алопуринолом або з алопуринолом та ритуксимабом.

Повідомляли про поодинокі випадки реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром) у пацієнтів, які отримували бендамустин у комбінації з ритуксимабом.

*Серцеві розлади*

Під час лікування бендамустином необхідно ретельно контролювати концентрацію калію в крові; якщо його рівень <3,5 ммоль/л, слід застосовувати препарати калію та проводити ЕКГ-моніторинг.

Під час лікування бендамустином спостерігалися випадки інфаркту міокарда та серцевої недостатності із летальними наслідками. Пацієнти із захворюваннями серця або з наявністю захворювань серця в анамнезі повинні знаходитися під ретельним медичним наглядом.

*Синдром лізису пухлини*

Пацієнтам, у яких є ризик розвитку синдрому лізису пухлини (наприклад, пацієнтам з великим навантаженням на пухлину >25×10<sup>9</sup>/л), лікування слід проводити з обережністю. В окремих дослідженнях повідомляли про пацієнтів із синдромом лізису пухлини, пов'язаним із застосуванням бендамустину. Синдром лізису пухлини може виникати протягом 48 годин після застосування першої дози бендамустину; без належного лікування він може призвести до гострої ниркової недостатності та до летального наслідку. Превентивні заходи включають адекватну гідратацію та контроль біохімічних показників крові, особливо рівня калію та сечової кислоти. Крім того, перед початком лікування можна розглянути можливість використання гіпоурикемічних засобів (алопуринолу або розбурикази). Проте одночасне застосування бендамустину та алопуринолу не рекомендується (див. підрозділ «Реакції з боку шкіри»).

*Анафілаксія*

У ході клінічних досліджень часто спостерігалися інфузійні реакції на бендамустин. Симптоми зазвичай були помірними і включали гарячку, озноб, свербіж та висипання. Тяжкі анафілактичні та анафілактоїдні реакції виникали рідко. Після першого циклу лікування пацієнта необхідно опитати щодо наявності у нього в анамнезі симптомів, характерних для інфузійних реакцій. Для пацієнтів, у яких у минулому виникали інфузійні реакції, слід розглянути можливість вжиття заходів для попередження даних реакцій, включаючи застосування антигістамінних лікарських засобів, антипіретиків та кортикостероїдів (дексаметазон перорально або внутрішньовенно).

Пацієнтам, у яких відмічалися алергічні реакції III ступеня або вище, не слід повторно призначати препарат.

*Контрацепція*

Бендамустину гідрохлорид має тератогенну і мутагенну дію. Жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції для запобігання вагітності протягом лікування препаратом. Пацієнтам-чоловікам рекомендується застосовувати ефективні методи контрацепції під час терапії і протягом 6 місяців після застосування препарату. До початку лікування бендамустином гідрохлоридом рекомендується розглянути питання щодо консервації сперми через імовірність розвитку необоротної безплідності.

*Екстравазація*

У разі екстравазації інфузію слід терміново припинити, після короткої аспірації слід виийняти голку. Ділянку екстравазації слід охолодити; підняти руку, де відбулась екстравазація. Застосування кортикостероїдів, як і допоміжного лікування, не дає значного покращення.

*Інші новоутворення*

У пацієнтів, які отримують алкілюючі засоби (включаючи бендамустину гідрохлорид), підвищується ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та гострої мієлоїдної лейкемії. Інші вторинні пухлини можуть розвинутиися через декілька років після закінчення хіміотерапії.



**Взаємодія з іншими лікарським засобами та інші форми взаємодії**

Жодних досліджень *in vivo* не проводили.

При одночасному застосуванні бендамустину з іншими міелосупресивними засобами, ефект бендамустину та/або препаратів, що впливають на кістковий мозок, може потенціюватися. Проведення будь-якого лікування, що ослаблює загальний стан пацієнта або пригнічує функцію кісткового мозку, може підсилювати токсичні ефекти бендамустину. Одночасне застосування бендамустину із циклоспорином або такролімусом може призвести до значної імуносупресії з ризиком розвитку лімфопроліферації.

Цитостатики можуть зменшувати вироблення антитіл після вакцинації живими вакцинами та підвищувати ризик виникнення інфекції, що може призвести до летального наслідку. Цей ризик підвищується у пацієнтів з ослабленою імунною системою внаслідок основного захворювання.

Бендамустин метаболізується ізоферментом CYP 1A2 цитохрому P450 (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому можлива взаємодія з інгібіторами CYP 1A2, такими як флувоксамін, ципрофлоксацин, ацикловір або циметидин.

**Фертильність, вагітність та годування груддю**

*Вагітність*

Недостатньо даних щодо застосування бендамустину під час вагітності. У доклінічних дослідженнях бендамустину гідрохлорид мав ембріо-фетолетальну, тератогенну та генотоксичну дію (див. розділ «Доклінічні дані»). Потенційний ризик для людини невідомий. Бендамустин протипоказаний під час вагітності.

*Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає бендамустин у грудне молоко людини, тому застосування бендамустину протипоказане в період годування груддю. Під час лікування бендамустином слід уникати годування груддю.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

Бендамустин може впливати на здатність керувати автомобілем, машинами та іншими механізмами. Під час лікування бендамустином повідомляли про атаксію, периферичну нейропатію та сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів необхідно попередити, що у разі виникнення даних реакцій слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

**Побічні реакції**

Тип та частота побічних ефектів засновані на даних клінічних досліджень фази III та спонтанних повідомлень.

Побічні реакції перераховані за частотою їх реєстрації відповідно до такої градації: дуже часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (неможливо оцінити за доступними даними).

*Інфекції та інвазії*

*Дуже часто:* інфекції, включаючи опортуністичні (включаючи оперізувальний герпес, цитомегаловірус, гепатит В).

*Нечасто:* пневмоцистна пневмонія.

*Рідко:* сепсис.

*Дуже рідко:* первинна атипова пневмонія.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні*

*Часто:* синдром лізису пухлини.

*Нечасто:* мієлодиспластичний синдром, гостра мієлоїдна лейкемія.

*З боку крові та лімфатичної системи*

*Дуже часто:* зниження рівня гемоглобіну, лейкопенія, (лімфопенія, нейтропенія, ступінь 1-4 за класифікацією WHO), тромбоцитопенія (ступінь 1-4 за класифікацією WHO)

*Часто:* кровотечі, анемія.

*Нечасто:* панцитопенія.

*Рідко:* пригнічення функції кісткового мозку.

*Дуже рідко:* гемоліз, зниження співвідношення CD4/CD8.

*З боку імунної системи*

*Часто:* гіперчутливість (наприклад, алергічний дерматит, кропив'янка).

*Рідко:* анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція.

*Дуже рідко:* анафілактичний шок.

*З боку метаболізму і порушення харчування*

*Часто:* анорексія, гіпокаліємія.

*З боку психіки*

*Часто:* безсоння.

*З боку нервової системи*

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Рідко:* сонливість, афонія.

*Дуже рідко:* порушення смаку, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, антихолінергічний синдром, неврологічні розлади, атаксія, енцефаліт.

*З боку серця*

*Часто:* кардіальна дисфункція, зокрема відчуття серцебиття, стенокардія, аритмія.

*Нечасто:* перикардіальний випіт, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

*Дуже рідко:* тахікардія.

*Частота невідома:* фібриляція передсердь.

*З боку судин*

*Часто:* артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія.

*Рідко:* гостра циркуляторна недостатність.

*Дуже рідко:* флебіт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

*Часто:* легенева дисфункція.

*Дуже рідко:* фіброз легенів.

*Шлунково-кишкові розлади*

*Дуже часто:* нудота, блювання.

*Часто:* діарея, запор, стоматит.

*Дуже рідко:* геморагічний езофагіт, шлунково-кишкова кровотеча.

*З боку печінки та жовчного міхура*

*Часто:* підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ)/аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази, білірубіну.

*Частота невідома:* печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

*Дуже часто:* алопеція (ступінь 1,2 за класифікацією WHO), дерматологічні захворювання.

*Часто:* кропив'янка, алопеція (ступінь 3 за класифікацією WHO).

*Рідко:* еритема, дерматит, свербіж, макуло-папульозна екзантема/висипання, гіпергідроз.

*Частота невідома:* синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакція на препарат з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром) у комбінації з ритуксимабом.

*З боку нирок та сечостатевої системи*

*Дуже часто:* підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня сечовини.

*Частота невідома:* ниркова недостатність.



З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Часто: аменорея.

Дуже рідко: безпліддя.

Загальні розлади та зміни в місці введення

Дуже часто: мукозит, втомлюваність, гарячка.

Часто: біль, озноб, дегідратація, анорексія.

Дуже рідко: поліорганна недостатність, некроз після параваскулярного введення.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату мають велике значення. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик препарату. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозри про нові або серйозні побічні ефекти через Інтернет-портал ElViS (Електронна система звітності). Інформацію про це можна знайти за адресою [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**Передозування**

*Симптоми*

Після одноразової дози (болюсного застосування) встановлено, що максимальна переносима доза (МПД) бендамустину гідрохлориду становить 215 мг/м<sup>2</sup>. Симптомами, що обмежують дозу, були сплутаність свідомості, млявість, запаморочення, серцева дисфункція (включаючи стенокардію, тахіаритмію, серцебиття, тривожність, пітливість), сухість у роті та порушення смаку.

Максимальною переносимою дозою було 280 мг/м<sup>2</sup> у вигляді 30-хвилинної інфузії 1 раз кожні 3 тижні. Серцеві явища загальних критеріїв токсичності II ступеня проявлялися ішемічними змінами на ЕКГ та оцінювалися як пограничні дози.

Після багаторазового болюсного введення на 1-4 день курсу МПД становила 85 мг/м<sup>2</sup>. У подальшому дослідженні при проведенні 30-хвилинної інфузії в 1-й та 2-й день курсу кожні 3 тижні максимальна переносима доза була 180 мг/м<sup>2</sup>. В обох дослідженнях дозолімітуючою токсичністю була мієлосупресія із затримкою регенерації. Тромбоцитопенія була більш вираженою, ніж лейкопенія.

*Лікування*

Специфічного антидоту немає. Для корекції гематологічних побічних ефектів може виникнути потреба в трансплантації кісткового мозку і трансфузійній терапії (тромбоцити, еритроцитарна маса) або застосуванні гематологічних факторів росту. Бендамустину гідрохлорид та його метаболіти при проведенні діалізу видаляються незначною мірою.

**Фармакологічні властивості**

Код АТХ: L01AA09

Бендамустину гідрохлорид - алкілююча антинеопластична речовина із особливим механізмом дії. Антинеопластичний та цитотоксичний ефект бендамустину гідрохлориду пов'язаний переважно з утворенням перехресних зшивок молекул одноланцюгової і дволанцюгової ДНК внаслідок алкілювання. В результаті цього порушується матрична функція ДНК і її синтез.

Також є дані, що бендамустину гідрохлорид має додаткові антиметаболітні властивості (пурино-аналогічний ефект).

Антинеопластичний ефект бендамустину гідрохлориду був підтверджений у численних дослідженнях *in vitro* на різних клітинних лініях пухлин (рак молочної залози, недрібноклітинний та дрібноклітинний рак легенів, рак яєчників та різні види лейкемії) та *in vivo* на різних експериментальних моделях пухлин тварин та людини (меланома, рак молочної залози, саркома, лімфома, лейкемія та дрібноклітинний рак легенів).

Профіль активності бендамустину гідрохлориду проявлявся в клітинах пухлини людини та відрізнявся від такого в інших алкілюючих засобів. Бендамустину гідрохлорид не демонструє або демонструє лише незначною мірою персхресну резистентність у клітинних лініях пухлин



11

людини із різними механізмами стійкості, що щонайменше частково пояснюється взаємодією з ДНК, яке, порівняно з іншими алкілюючими засобами, триває довше.

Крім того, у клінічних дослідженнях було показано, що не існує повної перехресної резистентності між бендамустином та антрациклінами, алкілюючими засобами або ритуксимабом.

#### *Клінічні дослідження при хронічній лімфоцитарній лейкемії*

До перспективного, багатоцентрового, рандомізованого відкритого дослідження було включено 305 пацієнтів, які потребували терапії хронічної лімфоцитарної лейкемії на стадії В або С. Первинну терапію бендамустином у дозуванні 100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу (терапію В) порівнювали з лікуванням хлорамбуцилом 0,8 мг/кг на 1-й та 15-й дні курсу (терапія С). Пацієнти, які отримували терапевтичну схему В, мали значно більшу середню виживаність без прогресування, ніж пацієнти, які застосовували схему терапії С (22 проти 9 місяців,  $p < 0,0001$ ). Середня тривалість ремісії становила 19 місяців у групі застосування схеми терапії В і 6 місяців у групі застосування схеми терапії С ( $p < 0,0001$ ). Аналіз даних про безпеку в обох групах лікування не показав непередбачених побічних ефектів ні за типом, ні за частотою.

#### *Клінічні дослідження при неходжкінській лімфомі в комбінації з ритуксимабом*

Під час базового рандомізованого дослідження фази III порівнювали лікування першої лінії 4-тижневими курсами бендамустину у дозі 90 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу в комбінації із 375 мг/м<sup>2</sup> ритуксимабу внутрішньовенно на 1-й день курсу (терапія BR) із 3-тижневими курсами ритуксимабу у дозі 375 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно на 1-й день курсу та стандартною схемою СНОР (750 мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду, 50 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину, 1,4 мг/м<sup>2</sup> вінкрестину та 100 мг преднізолону) у 549 пацієнтів із запущеною індолентною неходжкінською лімфоною або мантийноклітинною лімфоною. Всього було застосовано 6 циклів у 82 % пацієнтів за схемою терапії BR та 86 % пацієнтів за стандартною схемою СНОР. Статистично значуще та клінічно значуще поліпшення виживаності без прогресування за оцінками дослідників було досягнуто у пацієнтів за схемою терапії BR порівняно з пацієнтами за схемою СНОР (в середньому 61,4 місяці проти 31,3 місяці, співвідношення ризиків = 0,607,  $p < 0,0001$ ). За винятком співставних результатів по лімфомам у граничній зоні, ця значна різниця у виживаності обох методів терапії зберігалася також і в гістологічних підгрупах та вікових групах (<65 років та ≥65 років). Лікування методом BR також призвело до значно вищих показників повної ремісії (43 % проти 29 %,  $p < 0,0009$ ). За оцінками незалежної комісії, виживаність без прогресування захворювання за критеріями ВООЗ становила 30,6 проти 23,3 місяця, співвідношення ризиків = 0,735 (0,50, 1,08),  $p = 0,0420$  а згідно з критеріями Міжнародної робочої групи (IWG) 33,1 проти 28,2 місяців, співвідношення ризиків = 0,687 (0,45, 1,05),  $p = 0,03$ .

Проміжна оцінка незалежного оглядового комітету іншого рандомізованого відкритого паралельного групового дослідження з бендамустином гідрохлоридом та ритуксимабом (BR) порівняно з ритуксимабом, циклофосфамідом, вінкрестином та преднізолоном (R-CVP) або ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкрестином та преднізоном (R-CH3) при терапії першої лінії 336 пацієнтів із запущеною індолентною неходжкінською лімфоною або мантийноклітинною лімфоною також показали кращі результати на користь BR (повна ремісія: 31 % проти 25 %; загальна відповідь 96 % проти 91 %). Позитивна дія серед популяції індолентної неходжкінської лімфоми була однаково високою. Мієлосупресія (72 % проти 43 %), алопеція (35 % проти 3 %) та периферичні нейропатії (25 % проти 3 %) частіше зустрічалися при лікуванні схемами R-CHOP/R-CVP, тоді як під час лікування BR було більше реакцій гіперчутливості (16 % проти 8 % та 10 % проти 4 %).

*Клінічні дослідження при індолентній неходжкінській лімфомі, рефрактерній до ритуксимабу* У неконтрольованому багатоцентровому відкритому дослідженні 100 пацієнтів з індолентною В-клітинною неходжкінською лімфоною, рефрактерних до монотерапії або комбінованої терапії ритуксимабом, отримували лікування бендамустином гідрохлоридом у



72

вигляді монотерапії. Пацієнти отримали 3 середні цикли попередньої хіміотерапії та 2 середні попередні цикли терапії, що містить ритуксимаб. Пацієнти не відповідали на попередню терапію ритуксимабом або захворювання прогресувало протягом 6 місяців. Доза бендамустину гідрохлориду становила  $120 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу, та за планом було принаймні 6 циклів терапії. За оцінками незалежної комісії з огляду, загальний коефіцієнт ефективності склав 75 %, повної ремісії та непідтвердженої повної ремісії - 17 %, часткової ремісії - 58 %. Середня тривалість ремісії становила 40 тижнів.

В іншому неконтрольованому багатоцентровому відкритому дослідженні з участю 76 пацієнтів були обстежені пацієнти з індолентною або трансформованою В-клітинною неходжкінською лімфомою. Пацієнти не відповідали на застосування ритуксимабу у вигляді монотерапії або комбінованої терапії протягом 6 місяців, або побічні ефекти виникали при попередньому лікуванні ритуксимабом. Пацієнти отримували 3 середні та 3 попередні цикли хіміотерапії або біологічної терапії та середні 2 цикли ритуксимабу. Загальна частота відповіді становила 76 % із медіаною часу відповіді 5 місяців (29 тижнів [95 % ДІ 22,1, 43,1]).

Третє неконтрольоване багатоцентрове відкрите дослідження, в якому брали участь 69 пацієнтів, включало пацієнтів з рецидивуючими або рефрактерними індолентними неходжкінськими лімфомами або мантійноклітинною лімфомою, які раніше проходили 1-7 курсів хіміотерапії та/або біологічної терапії, включаючи 25 пацієнтів, які не відповідали на лікування ритуксимабом. Загальна частота відповіді у всіх пацієнтів становила 91,3 % та 96,0 % для випадків, рефрактерних до ритуксимабу; середня виживаність без прогресування ще не була досягнута після 12 місяців спостереження.

### **Фармакокінетика**

#### *Розподіл*

В рівноважному стані об'єм розподілу становить 15,8-20,5 л. Більше 95 % активної речовини зв'язується з білками плазми крові (переважно з альбуміном).

#### *Метаболізм*

Бендамустину гідрохлорид метаболізується переважно в печінці. Основним способом виведення бендамустину гідрохлориду є його гідроліз до моногідрокси- та дигідрокси-бендамустину. В утворенні N-десметилбендамустину та окисненого метаболіту відбувається за допомогою ізоферменту цитохрому P450 (CYP) 1A2. Інші значні шляхи метаболізму бендамустину включають кон'югацію з глутатіоном.

У дослідженнях *in vitro* бендамустин не інгібує CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 та CYP 3A4.

#### *Екскреція*

Тривалість періоду напіввиведення в 1-й фазі ( $t_{1/2}$ ) після внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії бендамустину в дозі  $120 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла становила 28,2 хв. Середнє значення загального кліренсу після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату становило 639,4 мл/хв. Близько 20 % уведеної дози виділялося із сечею протягом 24 годин, половина з якої була активною материнською субстанцією.

З жовчю виводяться переважно полярні метаболіти (0,1 % активної материнської субстанції). Комбінована терапія із застосуванням бендамустину гідрохлориду  $90 \text{ мг/м}^2$  або  $120 \text{ мг/м}^2$  внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу з  $375 \text{ мг/м}^2$  ритуксимабу внутрішньовенно на 1-й день курсу не вказувала на те, що ритуксимаб впливає на фармакокінетику бендамустину, і незмінений бендамустин швидко виводився.

#### *Фармакокінетика у спеціальних груп пацієнтів*

##### *Печінкова недостатність*

Фармакокінетика бендамустину не змінювалася у пацієнтів із 30-70 % пухлинним/метастатичним ураженням органа та нормальною функцією печінки, або зі незначним/помірним зниженням функції печінки (сироватковий білірубін  $<3,0 \text{ мг/дл}$ ). Пацієнтів з печінковою недостатністю ступеня В/С за класифікацією Чайлда-П'ю не вивчали.

##### *Ниркова недостатність*



У пацієнтів з кліренсом креатиніну  $>10$  мл/хв (включаючи пацієнтів, що перебувають на діалізі), не спостерігалось значних відмінностей у показниках  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, в  $t_{1/2\beta}$  об'єм розподілу та екскреції порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок.

#### *Пацієнти літнього віку*

До фармакокінетичних досліджень було включено осіб віком до 84 років. Віковий фактор не впливав на фармакокінетику бендамустину.

#### **Доклінічні дані**

Побічні ефекти, які не спостерігалися у клінічних дослідженнях, але спостерігалися у тварин, із рівнем впливу, подібним до терапевтичного впливу на людину, і яке можна оцінити як потенційно важливе для клінічного використання, були такими:

Гістологічні дослідження у собак виявили макроскопічну видиму гіперемію слизової оболонки та шлунково-кишкові кровотечі. Мікроскопічні дослідження показали значні зміни лімфатичної тканини, які вказують на імуносупресію та канальцеві зміни нирок та яєчок, а також атрофічні некротичні зміни епітелію передміхурової залози.

Дослідження на тваринах показують, що бендамустин є ембріотоксичним та тератогенним.

Бендамустин індукує хромосомні аберації і є мутагенним як *in vivo*, так і *in vitro*. У тривалих дослідженнях на самках мишей бендамустин був канцерогенним.

В експерименті *in vitro* на клітинах НЕК потік калію інгібувався до 65 % стабільно експресованими каналами HERG із 200 мкМ бендамустину. Однак, немає додаткових доказів ризику серцево-судинних захворювань (подовження інтервалу QT) на підставі доклінічних досліджень.

#### **Інші відомості**

##### *Несумісність*

Бендамустин не слід змішувати з іншими речовинами (особливо глюкозою) в одній інфузії. Ліофілізат можна розчиняти лише водою для ін'єкцій і далі розбавляти ізотонічним фізіологічним розчином.

##### *Термін придатності*

Лікарський засіб потрібно застосовувати лише до дати, позначеній на упаковці літерами «EXP».

##### *Спеціальні інструкції щодо зберігання*

Зберігати при кімнатній температурі (15-30 °C) у захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

##### *Відновлений концентрат у флаконі*

Після розведення концентрат потрібно використати відразу.

##### *Розведений розчин для інфузії*

Хімічну та фізичну стабільність препарату після змішування із вищевказаним інфузійним розчином (вода для ін'єкцій та ізотонічний фізіологічний розчин) довели, зберігаючи його протягом 3,5 годин при температурі 25 °C/60 % відносної вологості та протягом 2 діб в поліетиленових пакетах в холодильнику (2-8 °C). З мікробіологічної точки зору готовий до вживання препарат слід негайно використовувати.

##### *Інструкція з поводження*

Примітка щодо цитостатиків: під час приготування та роботи з бендамустином необхідно дотримуватися правил щодо цитостатиків.

Для приготування розчину для інфузій вміст флакону Бендамустин Аккорд розчиняють у воді для ін'єкцій та розводять ізотонічним фізіологічним розчином. Робота проводиться в асептичних умовах.



### 1. Відновлення

Розчиняють вміст флакону Бендамустину Аккорд з 25 мг бендамустину гідрохлориду в 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують.

Розчиняють вміст флакону Бендамустину Аккорд зі 100 мг бендамустину гідрохлориду в 40 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують.

Отриманий таким чином розчин містить 2,5 мг/мл бендамустину гідрохлориду і є прозорим безбарвним розчином.

### 2. Розведення

Відразу ж після одержання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) загальну дозу розводять 0,9 % розчином натрію хлориду, при цьому кінцевий об'єм розчину повинен бути приблизно 250-500 мл.

Розводити препарат можна тільки 0,9 % розчином натрію хлориду, інші розчини для ін'єкцій застосовувати не слід.

### 3. Введення

Бендамустин вводять внутрішньовенно у вигляді короткочасної інфузії протягом 30-60 хвилин. Препарат необхідно вводити під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів.

### Номер реєстраційного посвідчення

67461 (Swissmedic).

### Упаковка

Флакон по 25 мг: 1,5 [A]

Флакон по 100 мг: 1,5 [A]

### Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа АГ, 4103 Ботмінген.

### Дата останнього перегляду

Січень 2018 року.



5. Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена німецькою мовою, затверджена відповідно до нормативних вимог Швейцарії та додатково на електронному носії.

UA/22393/01/01  
N2346 Big 16.10.2020







Table with 2 columns: Artwork No., Customer, Description, Market, Language, Size, Min. Font Size, Version No., Date, Colours Used, Pantone Black.

Table with 3 columns: Prepared By, Checked By, Approved By. Names: Michael Locher, Bhavesh Kadadiya, Nilesh Patel.



Composition
Principe actif Bendamustine hydrochloride
Excipients
Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité
Dose et mode d'emploi

Indications/Possibilités d'emploi
Lymphome non hodgkinien folliculaire
Lymphome non hodgkinien diffusival
Lymphome non hodgkinien diffusival à progression lente

Contre-indications
Autisme
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Mode d'emploi
Préparation de la solution
Administration
Surveillance

Effets indésirables
Général
Hémorragies
Infections

Effets indésirables
Hémorragies
Infections
Tumeurs malignes

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Contre-indications
Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un des excipients

Large advertisement for Bendamustine Accord with Russian text. Title: КОЛЯ ВІРНА. Includes a large signature and logo for Accord.