

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КОВАДА®

Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.

Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.

Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ковада®

Международное непатентованное наименование: бендамустин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон 25 мг содержит:

Действующее вещество: бендамустина гидрохлорида моногидрат 26,1 мг в пересчете на бендамустина гидрохлорид 25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 30,0 мг

1 флакон 100 мг содержит:

Действующее вещество: бендамустина гидрохлорида моногидрат 104,6 мг в пересчете на бендамустина гидрохлорид 100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 120,0 мг

Описание

Лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

Код АТХ: L01AA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ковада® 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 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. 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.

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 гидрохлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма- гидроксibenдамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) 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.

Выведение: 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.

Количество 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.

Фармакокинетика в особых группах пациентов:

Пациенты с нарушениями функции 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 нарушениями 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_{1/2β}, 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.

Не обнаружено различий в фармакокинетике в зависимости от расы.

Показания к применению

- 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 и бортезомиба.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость;
- Беременность и грудное вскармливание;
- Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести;
- Желтуха;
- Количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$;
- Хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;
- Инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;
- Детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

При печеночной недостаточности легкой степени тяжести, при нарушениях функции почек; при одновременном применении препарата с ингибиторами или индукторами CYP1A2.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении бендамустина у беременных женщин недостаточны. В доклинических исследованиях бендамустина гидрохлорид проявляет эмбрио-/фетолетальные, тератогенные и генотоксические свойства. Не следует применять бендамустин во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза определенно превышает возможный вред. Беременная пациентка должна быть проинформирована о возможном риске для плода. В случае абсолютной необходимости проведения лечения бендамустином во время беременности или в случае наступления беременности во время лечения бендамустином, пациентка должна быть проинформирована о риске для будущего ребенка и должна находиться под тщательным наблюдением. Следует предусмотреть возможность проведения генетического консультирования.

Женщины с сохранным детородным потенциалом/контрацепция

Женщины с сохранным детородным потенциалом должны применять эффективные методы контрацепции перед началом и во время лечения бендамустином.

Мужчинам, получающим лечение бендамустином, также стоит применять эффективные методы контрацепции в течение и до 6 месяцев после завершения лечения бендамустином. Следует рассмотреть возможность криоконсервирования спермы перед началом лечения бендамустином в связи с риском наступления необратимого бесплодия вследствие лечения бендамустином.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли бендамустин в грудное молоко, вследствие чего применение бендамустина противопоказано во время грудного вскармливания. Грудное вскармливание должно быть прекращено на время терапии бендамустином.

Способ применения и дозы

При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Препарат Ковада[®] предназначен для внутривенного (в/в) введения.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Монотерапия: Ковада[®] 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 препарата Ковада[®] должно быть отложено как минимум до восстановления показателей абсолютного количества

нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ и/или снижения степени выраженности негематологической токсичности до 1 степени и менее

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии гематологической токсичности 3-4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до $50 \text{ мг}/\text{м}^2$. В случае повторного возникновения гематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до $25 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Модификация доз при негематологической токсичности: при клинически выраженных признаках негематологической токсичности 3-4 степени дозу препарата Ковада® при последующих циклах следует снизить до $50 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Неходжкинская лимфома

Монотерапия: Ковада® $120 \text{ мг}/\text{м}^2$ в виде 60-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (до 8 циклов)

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии гематологической токсичности 4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до $90 \text{ мг}/\text{м}^2$. В случае повторного возникновения гематологической токсичности 4 степени доза препарата должна быть снижена до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Модификация доз при негематологической токсичности: при развитии негематологической токсичности 3-4 степени дозу препарата Ковада® при последующих циклах следует снизить до $90 \text{ мг}/\text{м}^2$. В случае повторного возникновения негематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Комбинированная терапия: Ковада® $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутривенно в виде 30-минутной инфузии ежедневно с 1 по 5 дни, винкристин внутривенно в 1 день, преднизолон $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно ежедневно с 1 по 5 дни каждого 21 дневного цикла.

Множественная миелома

Ковада® $120-150 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутривенно в 1 и 2 день в сочетании с преднизолоном $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно или внутрь с 1 по 4 день каждого 28-дневного цикла.

Применение у особых групп пациентов

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 $< 1,2 \text{ мг}/\text{дл}$). При нарушении функции печени легкой степени тяжести препарат следует применять с осторожностью. При нарушении функции печени средней (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 степени тяжести (концентрация билирубина в сыворотке крови $> 3 \times$ ВГН) препарат Ковада® 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 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 2,5 мг/мл бендамустина. После 5-10 минутной экспозиции необходимая доза бендамустина растворяется в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий.

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 $\geq 1/100$ 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 желудочно-кишечного тракта, 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 – аритмия, тахикардия, снижение артериального давления; нечасто - выпот в полости перикарда; редко – острая сосудистая недостаточность; очень редко – инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, флебит.

Со стороны дыхательной системы: часто – нарушение функции дыхания, 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, 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 лизиса опухоли.

Передозировка

При применении максимальной однократной дозы 280 мг/м² у пациентов на 7-21 день наблюдались нарушения на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, синусовая тахикардия, изменения сегмента ST и зубца 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-гидроксибендамустин (M3) и N-десметилбендамустин (M4) образуются под действием изофермента CYP1A2.

Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин) 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 применении ингибиторов или индукторов CYP1A2 или рассмотреть возможность альтернативного лечения. Бендамустин в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами усиливает эффект подавления костного мозга и токсические свойства. Как и другие цитостатики, бендамустин подавляет выработку антител, усиливая риск инфекции при вакцинации.

Особые указания

Лечение препаратом Ковада® 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, 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, где произошла экстравазация. 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 оболочки необходимо промыть их водой с мылом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования воздействия бендамустина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако, во время терапии препаратом отмечались атаксия, периферическая нейропатия, сонливость. Пациенты, в случае, если у них отмечаются подобные явления, должны избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 25 мг и 100 мг.

По 25 мг или по 100 мг бендамустина гидрохлорида во флаконы темного нейтрального стекла I гидrolитического класса, укупоренные резиновыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышечкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Производитель

ЗАО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

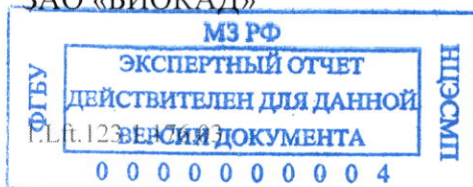
Тел.: +7 (812) 380 49 33, Факс: +7 (812) 380 49 34, e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Вице-президент

по разработкам и исследованиям

ЗАО «БИОКАД»



Р.А. Иванов