UA/12393/01/01
N 2346 від 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^2 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^2 площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу плюс 375 мг/м^2 ритуксимабу внутрішньовенно у 1-й день курсу; курс повторюють кожні 4 тижні.

Монотерапія
Дозування бендамустину становить 120 мг/м^2 площі поверхні тіла внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні курсу; курс повторюють кожні 3 тижні. Повідомляли 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^2 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$<3\times10^9$/л та/або кількість тромбоцитів $<75\times10^9$/л. Після підвищення показників лейкоцитів до 4×10^9/л та тромбоцитів до $>100\times10^9$/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^2. 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
Мієлосупресія

У пацієнтів, які застосовують бендамустин, може розвинутися мієлосупресія. Необхідно проводити контроль кількості формених елементів у крові та припинити лікування при кількості лейкоцитів $\leq 3\times10^9$/л та/або тромбоцитів $\leq 7{,}5\times10^9$/л. Курс лікування препаратом можна продовжувати при таких показниках: лейкоцити $>4\times10^9$/л і тромбоцити $>100\times10^9$/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/мкл) і зниженого рівня CD4-позитивних Т-клітин (Т-хелперів) (<200/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/мкл) та низької кількості CD4-позитивних Т-клітин (<200/мкл).

• Ретельне спостереження за симптомами порушення дихання під час лікування.

• Одночасне застосування антимікробної профілактики лімфопенії (<500/мкл) та низької кількості CD4-позитивних Т-клітин (<200/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 екзантему. 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 симтомами (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 $>25\times10^9$/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 вийняти 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 алкілуючі засоби (включаючи бендамустину гідрохлорид), підвищується ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та гострої мієлоїдної лейкемії. Інші вторинні пухлини можуть розвинутися 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 мієлосупресивними 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 бендамустинупід час вагітностіі. 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 ВООЗ), тромбоцитопенія (ступінь 1-4 за класифікацією ВООЗ)
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: кардіальнаа 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 ВООЗ), дерматологічні захворювання.
Часто: кропив'янка, алопеція (ступінь 3 за класифікацією ВООЗ).
Рідко: еритема, дерматит, свербіж, макуло-папульозна екзантема/висипання, гіпергідроз.
Частота невідома: синдром Стівенса-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.

Передозування
Симптоми
Після одноразової дози (болюсного застосування) встановлено, що максимальна переносима доза (МПД) бендамустину гідрохлориду становить 215 мг/м^2. 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^2 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^2. 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^2. 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 - алкілуюча 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 алкілування. 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 алкілуючих засобів. Бендамустину гідрохлорид не демонструє або демонструє лише незначною мірою перехресну резистентність у клітинних лініях пухлин

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

Крім того, у клінічних дослідженнях було показано, що не існує повної перехресної резистентності між бендамустином та антрациклінами, алкілуючими 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 B або C. Первинну терапію бендамустином у дозуванні 100 мг/м² внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу (терапію B) порівнювали з лікуванням хлорамбуцилом 0,8 мг/кг на 1-й та 15-й дні курсу (терапія C). Пацієнти, які отримували терапевтичну схему B, мали значно більшу середню виживаність без прогресування, ніж пацієнти, які застосовували схему терапії C (22 проти 9 місяців, p <0,0001). Середня тривалість ремісії становила 19 місяців у групі застосування схеми терапії B і 6 місяців у групі застосування схеми терапії C (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/м² внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу в комбінації із 375 мг/м^2 ритуксимабу внутрішньовенно на 1-й день курсу (терапія BR) із 3-тижневими курсами ритуксимабу у дозі 375 мг/м^2 внутрішньовенно на 1-й день курсу та стандартною схемою CHOP (750 мг/м^2 циклофосфаміду, 50 мг/м^2 доксорубіцину, 1,4 мг/м^2 вінкристину та 100 мг преднізолону) у 549 пацієнтів із запущеною індолентною неходжкінською лімфомою або мантійноклітинною лімфомою. Всього було застосовано 6 циклів у 82 % пацієнтів за схемою терапії BR та 86 % пацієнтів за стандартною схемою CHOP. 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 CHOP (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, вінкристином та преднізолоном (R-CVP) або ритуксимабом, циклофосфамідом, доксорубіцином, винкристином та преднізоном (R-CHЗ) при терапії першої лінії 336 пацієнтів із запущеною індолентною неходжкінською лімфомою або мантійноклітинною лімфомою 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 B-клітинною неходжкінською лімфомою, рефрактерних до монотерапії або комбінованої терапії ритуксимабом, отримували лікування бендамустином гідрохлоридом у

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 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 Р450 (CYP) 1А2. 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 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 мг/м^2 або 120 мг/м^2 внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні курсу з 375 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 мг/дл). Пацієнтів з печінковою недостатністю ступеня B/C за класифікацією Чайлда-П'ю не вивчали.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з кліренсом креатиніну >10 мл/хв (включаючи пацієнтів, що перебувають на діалізі), не спостерігалося значних відмінностей у показниках C_{max}, t_{max}, AUC, в $t_{½β}$ 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 HEK 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 інфузій

Хімічну та фізичну стабільність препарату після змішування із вищевказаним інфузійним розчином (вода для ін'єкцій та ізотонічний фізіологічний розчин) доводили, 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.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

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

UA/18393/01/01
№2346 від 16.10.2020

	Artwork No.	-		Colours Used
ONE advertising & communication services ltd.	Customer	Accord	■	Pantone Black
	Description	Bendamustine (PIL)		
	Market	Switzerland		
	Language	German/French		
	Size	350 x 600 mm		
	Min. Font Size	7.5 pt.		
	Version No.	3 (Page 1 of 2)		
	Date	05.08.19 (Bendamustine (ACC-CH) PIL)		

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Michael Locher — Digitally signed by Michael Locher DN: dc=com, dc=accord-healthcare, dc=unity, ou=EMEA, ou=CH, ou=BAS, ou=Users, cn=Michael Locher, email=Michael_Locher@accord-healthcare.com Date: 2019.08.14 15:23:17 +02'00'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.08.19 11:16:58 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.08.21 15:05:41 +05'30'

accord

Bendamustin Accord ®

Zusammensetzung
Wirkstoff: Bendamustini hydrochloridum ut bendamustini hydrochloridum monohydricum.
Hilfsstoff: Mannitolum.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Durchstechflaschen zu 25 mg und 100 mg Bendamustinhydrochlorid.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten
Chronische lymphatische Leukämie.
Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom in der Erstlinientherapie in Kombination mit Rituximab.
Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-enthaltenden Therapie. Es liegen keine klinischen Studien zur Behandlung eines Rezidivs nach 6 Monaten vor.

Dosierung/Anwendung
Zur intravenösen Infusion über 30-60 Minuten (siehe «Sonstige Hinweise»). Die Infusion muss unter Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika erfolgen.

Chronische lymphatische Leukämie
Die Dosierung beträgt 100 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustin i.v. an den Tagen 1 und 2; Wiederholung alle 4 Wochen.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
Kombination mit Rituximab
Die Dosierung beträgt 90 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustin i.v. an den Tagen 1 und 2 plus 375 mg/m^2 Rituximab i.v. an Tag 1; Wiederholung alle 4 Wochen.

Monotherapie
Die Dosierung beträgt 120 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustin i.v. an den Tagen 1 und 2; Wiederholung alle 3 Wochen. Dosisreduktionen oder Dosisverzögerungen wurden bei 68% der Patienten berichtet (siehe «Dosisanpassungen»).

Dosisanpassungen
Bei Patienten mit Knochenmarkdepression in der Vorgeschichte sollte die maximale Dosierung von 70 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustin i.v. an den Tagen 1 und 2 nicht überschritten werden; Wiederholung alle 4 Wochen.
Die Behandlung soll aufgeschoben oder abgesetzt werden, wenn die Leukozyten und/oder die Thrombozyten auf Werte von ≤3'000/µl bzw. ≤75'000/µl abgefallen sind. Nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf ≥4'000/µl und der Thrombozyten auf ≥ 100'000/µl kann die Behandlung mit Bendamustin fortgesetzt werden. Der Leukozyten- und Thrombozyten-Nadir wird nach 14-20 Tagen erreicht und die Regeneration nach 3-5 Wochen.
Darüber hinaus ist eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes im therapiefreien Intervall zu empfehlen, wenn Bendamustin intermittierend in Therapiekursen und/oder in der Kombination mit anderen knochenmarkhemmenden Substanzen verabreicht wird, um – falls erforderlich – Dosisanpassungen vornehmen zu können.
In Fällen von nicht-hämatologischer Toxizität sind die Dosisreduktionen anhand der schlechtesten CTC-Grade aus dem vorangegangenen Zyklus vorzunehmen. Bei einer Toxizität mit CTC-Grad 3 kann die Dosis gemäss Empfehlung um bis zu 50% reduziert werden. Die Untergrenze von 50 mg/m^2 ist einzuhalten. Bei einer Toxizität mit CTC-Grad 4 wird eine Unterbrechung der Therapie empfohlen. Bei Anpassungen der Dosierung ist die individuell berechnete reduzierte Dosis an Tag 1 und 2 des betreffenden Behandlungszyklus zu verabreichen.

Spezielle Dosierungsanweisungen
Leberinsuffizienz
Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Serum Bilirubin <1,2 mg/dl) erforderlich. Eine 30% Dosisreduktion wird bei Patienten mit mässiger Leberfunktionsstörung (Serum Bilirubin 1,2-3,0 mg/dl) empfohlen.
Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Serum-Bilirubin >3,0 mg/dl) sind keine Daten verfügbar. Daher ist die Verabreichung von Bendamustin an diese Patienten kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»).

Niereninsuffizienz
Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min erforderlich (siehe auch «Pharmakokinetik»). Die Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind beschränkt.

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Behandlungen mit Bendamustin bei Kindern sind nicht belegt. Die Anwendung von Bendamustin bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise, dass Dosisanpassungen bei älteren Patienten nötig sind (siehe auch «Pharmakokinetik»).

Kontraindikationen
- Überempfindlichkeit gegenüber Bendamustin und/oder Mannitol.
- Schwangerschaft, Verdacht auf Schwangerschaft und während der Stillzeit.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serum Bilirubin >3,0 mg/dl).
- Ikterus.
- Bestehende schwere Knochenmarkdepression und schwere Blutbildveränderungen.
- Vorangegangene grössere chirurgische Eingriffe weniger als 30 Tage vor Therapiebeginn.
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukopenie.
- Gelbfieberimpfung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen
Myelosuppression
Bei mit Bendamustin behandelten Patienten kann eine Myelosuppression auftreten. Das Blutbild sollte engmaschig überwacht werden und bei Leukozyten- und/oder Thrombozytenzahlen ≤3'000/µl bzw. ≤75'000/µl sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Werte wieder auf ≥4'000/µl bzw. ≥100'000/µl angestiegen sind. Gegebenenfalls ist die Behandlung im nächsten Zyklus mit reduzierter Dosis weiterzuführen.

Infektionen
Bei der Behandlung mit Bendamustin sind schwerwiegende und tödliche Infektionen aufgetreten, unter anderem bakterielle Infektionen (Sepsis, Lungenentzündung) und opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP), Varicella-zoster-Virus (VZV) und Cytomegalovirus (CMV). Die Behandlung mit Bendamustin kann eine verlängerte Lymphopenie (<600/µl) auslösen, ebenso niedrige (<200/µl) CD4+ T-Zellenzahlen (T-Helferzellen) über eine Dauer von mindestens 7-9 Monaten nach Abschluss der Behandlung. Die Lymphopenie und die CD4+ T-Zell-Depletion sind ausgeprägter bei einer Kombination von Bendamustin mit Rituximab. Patienten mit Lymphopenie und einer geringen CD4+ T-Zellenzahl sind nach einer Behandlung mit Bendamustin anfälliger für (opportunistische) Infektionen.
Zur Risikominderung werden folgende Massnahmen empfohlen:
- Engmaschige Überwachung der Patienten auf langwierige Lymphopenien (<500/µl) und geringe CD4+ T-Zellenzahlen (T-Helferzellen) (<200/µl).
- Engmaschige Überwachung auf Atemwegssymptome während der gesamten Behandlung.
- Koadministration von antimikrobiellen Prophylaxemitteln bei Lymphopenie (<500/µl) und geringen CD4+ T-Zellenzahlen (<200/µl) sowie zusätzlich je nach Bedarf unterstützende Behandlungen mit G-CSF und/oder Immunoglobulin.
- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie neue Anzeichen von Infektionen einschliesslich Fieber oder Atemwegssymptomen umgehend melden.
- Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen ist ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen (siehe «Kontraindikationen»).

Hepatitis B-Reaktivierung
Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus ist es nach der Verabreichung von Bendamustin zu Hepatitis-B-Reaktivierungen gekommen. In einigen Fällen kam es zu akutem Versagen der Leberfunktion oder Todesfällen. Vor der Aufnahme einer Behandlung mit Bendamustin ist der Patient auf HBV-Infektionen zu testen. Es sind Fachleute für Lebererkrankungen und die Behandlung von Hepatitis B beizuziehen, bevor die Behandlung von Patienten mit positiven Hepatitis-B-Testergebnissen (und Patienten mit aktiver Erkrankung) eingeleitet wird. Das Gleiche gilt für Patienten mit positivem HBV-Testergebnis während der Behandlung. HBV-Träger, die eine Behandlung mit Bendamustin benötigen, sind während des gesamten Therapieverlaufs sowie mindestens 7-9 Monate nach Therapieende sorgfältig auf Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe «Unerwünschte Nebenwirkungen»).

Hautreaktionen
Hautreaktionen wie Ausschlag (Rash), toxische Hautreaktionen und bullöses Exanthem wurden während der Anwendung von Bendamustin berichtet. Einige Hautreaktionen traten unter der Anwendung von Bendamustin in Kombination mit anderen Zytostatika auf, weshalb der genaue Zusammenhang mit Bendamustin nicht gesichert ist.
Wenn Hautreaktionen auftreten, können diese progredient sein und sich bei fortgesetzter Behandlung verstärken. Bei progredienten Hautreaktionen ist die Behandlung mit Bendamustin zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustin ist die Behandlung abzubrechen.
Einzelne Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, worunter einige Todesfälle, wurden über Patienten berichtet, die mit Bendamustin in Kombination mit Allopurinol oder mit Allopurinol und Rituximab behandelt wurden.
Einzelne Fälle von Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) wurden über Patienten berichtet, die mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab behandelt wurden.

Herzerkrankungen
Unter der Behandlung mit Bendamustin ist die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig zu überwachen; bei K^+ <3,5 mEq/l sind Kaliumsupplemente zu geben und EKG-Messungen durchzuführen.
Bei Behandlungen mit Bendamustin wurden Herzinfarkte und Herzinsuffizienzen mit Todesfolge beobachtet. Patienten mit aktueller oder früherer Herzerkrankung sollten engmaschig beobachtet werden.

Tumorlyse-Syndrom
Bei Patienten, bei denen das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms besteht (z.B. Patienten mit hoher Tumorlast >25× 10^9/l), sollte die Behandlung sehr vorsichtig erfolgen. In einzelnen Studien wurde von Patienten mit Tumorlyse-Syndrom in Verbindung mit Bendamustin berichtet. Ein Tumorlyse-Syndrom kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Bendamustin einsetzen; ohne entsprechende Behandlung kann es zu akutem Nierenversagen führen und tödlich verlaufen. Vorsichtsmassnahmen umfassen unter anderem eine angemessene Flüssigkeitsversorgung sowie eine engmaschige Überwachung des Blutbildes, insbesondere der Kalium- und Harnsäurespiegel. Zudem sollte der Einsatz von Mitteln zur Senkung des Harnsäurespiegels (Allopurinol oder Rasburicase) vor Behandlungsbeginn erwogen werden. Allopurinol sollte allerdings nicht in Kombination mit Bendamustin eingesetzt werden (siehe «Hautreaktionen»).

Anaphylaxie
Bei klinischen Studien wurden häufig infusionsbedingte Reaktionen auf Bendamustin beobachtet. Die Symptome sind im Allgemeinen mild und äussern sich als Fieber, Kälteschauer, Hautjucken und Hautausschlag. In seltenen Fällen sind gravierende anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten. Nach dem ersten Behandlungszyklus sind die Patienten zu Symptomen einer allfälligen infusionsbedingten Reaktion zu befragen. Vorbeugungsmassnahmen gegen starke Reaktionen einschliesslich Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroiden (Dexamethason oral oder i.v.), sind bei Patienten mit nachweislicher infusionsbedingter Reaktion in den anschliessenden Behandlungszyklen zu erwägen. Patienten mit allergischen Reaktionen des Schweregrads III oder höher erhielten im Allgemeinen keine weitere Dosis.

Kontrazeption
Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Männer sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen. Wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität sollten sie vor der Behandlung mit Bendamustin über eine Spermienkonservierung beraten werden.

Paravasate
Eine paravasale Fehlinjektion ist sofort zu stoppen, die Infusionsnadel sollte nach einer kurzen Aspiration entfernt werden. Danach sollte die Paravasatstelle gekühlt, der Arm hochgelagert werden. Weitere Behandlungsmassnahmen wie die Verabreichung von Corticosteroiden haben keinen eindeutigen Nutzen.

Zweite Primärtumore
Das Risiko von myelodysplastischen Syndromen und akuter myeloischer Leukämie ist bei Patienten erhöht, die mit Alkylierungsmitteln (einschliesslich Bendamustinhydrochlorid) behandelt wurden. Ein zweiter Primärtumor kann sich mehrere Jahre nach dem Ende der Chemotherapie entwickeln.

Interaktionen
Es wurden keine *in vivo*-Interaktionsstudien durchgeführt.
Bei der Kombination von Bendamustin mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wirkung von Bendamustin und/oder der zusätzlich verabreichten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden. Grundsätzlich können alle Behandlungsmassnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, die Toxizität von Bendamustin erhöhen.
Eine Kombination von Bendamustin mit Ciclosporin oder Tacrolimus kann zu einer übermässigen Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation führen.
Zytostatika können die Antikörperbildung nach Impfungen mit Lebendviren mindern und das Risiko einer allenfalls fatalen Infektion erhöhen. Dieses Risiko ist bei Personen erhöht, bei denen aufgrund ihrer Erkrankung bereits eine Immunsuppression vorliegt.
Das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym ist am Stoffwechsel von Bendamustinhydrochlorid beteiligt (siehe «Pharmakokinetik»). Deshalb ist eine potenzielle Interaktion mit CYP1A2-Hemmern wie z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir oder Cimetidin gegeben.

Schwangerschaft/Stillzeit
Schwangerschaft
Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Bendamustin bei Schwangeren. In präklinischen Studien hatte Bendamustinhydrochlorid embryo-fetotoxische, teratogene und genetische Wirkungen (siehe «Präklinische Daten»). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bendamustin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht, daher ist Bendamustin während der Stillzeit kontraindiziert. Während der Behandlung mit Bendamustin ist auf das Stillen zu verzichten.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen
Bendamustin kann die Fahrtüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Während der Behandlung mit Bendamustin wurden Ataxien, periphere Neuropathien und Schläfrigkeit beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie beim Auftreten derartiger Symptome potenziell gefährliche Aufgaben wie Autofahrten und das Bedienen von Maschinen unterlassen.

Unerwünschte Wirkungen
Die Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen basieren auf den Daten von klinischen Phase-III-Studien und aus der spontanen Erfassung.
Die nachstehenden Häufigkeiten sind die Grundlage für die Beurteilung unerwünschter Wirkungen: «sehr häufig» (≥1/10), «häufig» (≥1/100, <1/10), «gelegentlich» (≥1/1000, <1/100), «selten» (≥1/10'000, <1/1000), «sehr selten» (<1/10'000), «Häufigkeit nicht bekannt» (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr häufig: Infektionen, auch opportunistischer Art (einschliesslich Herpes zoster, Cytomegalovirus, Hepatitis B).
Gelegentlich: Pneumocystis jirovecii-Pneumonie.
Selten: Sepsis.
Sehr selten: primäre atypische Pneumonie.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen
Häufig: Tumorlyse-Syndrom.
Gelegentlich: myelodysplastisches Syndrom, akute myeloide Leukämie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Abfall des Hämoglobins, Leukopenie, (Lymphopenie, Neutropenie, WHO-Grad 1-4), Thrombopenie (WHO-Grad 1-4)
Häufig: Hämorrhagie, Anämie.
Gelegentlich: Panzytopenie.
Selten: Knochenmarkversagen.
Sehr selten: Hämolyse, Verminderung CD4/CD8 Ratio.

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Überempfindlichkeit (wie allergische Dermatitis, Urtikaria).
Selten: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion.
Sehr selten: anaphylaktischer Schock.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie, Hypokaliämie.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Schwindel.
Selten: Somnolenz, Aphonie.
Sehr selten: Störung des Geschmacksempfindens, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinergisches Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis.

Herzerkrankungen
Häufig: Herzfunktionsstörung wie Palpitationen, Angina Pectoris, Arrhythmie.
Gelegentlich: Perikarderguss, Myokardinfarkt, Herzversagen.
Sehr selten: Tachykardie.
Häufigkeit nicht bekannt: Vorhofflimmern.

Gefässerkrankungen
Häufig: Hypotonie, Hypertonie.
Selten: akutes Kreislaufversagen.
Sehr selten: Phlebitis.

Störungen der Atmungsorgane, des Thorax und des Mediastinum
Häufig: Lungenfunktionsstörung.
Sehr selten: Lungenfibrose.

Gastrointestinale Störungen
Sehr häufig: Nausea, Erbrechen.
Häufig: Durchfall, Verstopfung, Stomatitis.
Sehr selten: hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutungen.

Affektionen der Leber und Gallenblase
Häufig: Anstieg von ASAT/ALAT, der alkalischen Phosphatase, des Bilirubins.
Häufigkeit nicht bekannt: Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und der Unterhaut
Sehr häufig: Alopezie (WHO Grad 1, 2), Hauterkrankungen.
Häufig: Urtikaria, Alopezie (WHO Grad 3).
Selten: Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulopapuläres Exanthem/Rash, Hyperhidrosis.
Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) in Kombination mit Rituximab.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr häufig: Anstieg des Kreatinins, Anstieg des Harnstoffs.
Häufigkeit nicht bekannt: Nierenversagen.

Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brustdrüsen
Häufig: Amenorrhö.
Sehr selten: Unfruchtbarkeit.

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Schleimhautentzündung, Müdigkeit, Fieber.
Häufig: Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydrierung, Appetitlosigkeit.
Sehr selten: Multiorganversagen, Nekrosen nach paravasaler Verabreichung.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung
Symptome
Nach einmaliger Bolus-Applikation wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Bendamustinhydrochlorid mit 215 mg/m^2 ermittelt. Die dosislimitierenden Symptome waren Verwirrung, Lethargie, Schwindel, kardiale Dysfunktionen (einschliesslich Angina Pectoris, Tachyarrhythmien, Palpitationen, Angstgefühle, Schweissausbrüche), Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen.
Nach einmaliger Verabreichung einer 30 min Infusion an Patienten mit soliden Tumoren lag die MTD bei 280 mg/m^2. In diesem Fall traten kardiale Ereignisse vom CTC-Grad 2 auf, die wegen ihrer klinischen Relevanz als dosislimitierend betrachtet wurden.
Nach mehrfacher Bolus-Verabreichung an Tag 1-4 wurde eine MTD von 85 mg/m^2 ermittelt. Nach mehrfacher Kurzzeitinfusion von 30 min am Tag 1+2 resultierte eine MTD von 180 mg/m^2. In beiden Studien war die Myelosuppression mit verzögerter Regeneration dosislimitierend. Die Thrombopenie war stärker ausgeprägt als die Leukopenie.

Behandlung
Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Als wirksame Gegenmassnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrate) durchgeführt oder hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden. Bendamustinhydrochlorid und seine Metabolite sind in geringem Masse dialysierbar.

Eigenschaften/Wirkungen
ATC-Code: L01AA09
Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende anti-neoplastische Substanz mit besonderem Wirkmechanismus. Die anti-neoplastische und zelltoxische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid basiert im Wesentlichen auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Hierdurch werden die Matrixfunktionen und die Synthese und Reparatur der DNA gestört. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Bendamustinhydrochlorid zusätzliche Antimetaboliten-Eigenschaften besitzt (purinanaloge Wirkung).
Die anti-neoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid wurde durch viele *in vitro*-Studien an verschiedenen Tumor-Zell-Linien gezeigt (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) und *in vivo* an verschiedenen experimentellen Tumormodellen mit Tumoren von Maus, Ratte und menschlichen Ursprungs (Melanome, Mammakarzinom, Sarkome, Lymphome, Leukämien und kleinzelliges Bronchialkarzinom).
Bendamustinhydrochlorid zeigt in menschlichen Tumor-Zell-Linien ein unterschiedliches Aktivitätsprofil als dasjenige von anderen alkylierenden Substanzen. Die Substanz zeigt keine oder nur sehr geringe Kreuzresistenz in menschlichen Tumor-Zell-Linien mit verschiedenen Substanz-Resistenz-Mechanismen, zumindest teilweise durch eine länger anhaltende Interaktion mit der DNA.
Darüber hinaus konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass keine komplette Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen, alkylierenden Substanzen oder Rituximab besteht.

Klinische Studie bei chronischer lymphatischer Leukämie
In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden 305 therapiebedürftige Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie im Stadium Binet B oder C eingeschlossen. Die Primärtherapie mit Bendamustin 100 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 (Therapie B) wurde mit einer Behandlung mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (Therapie C) verglichen. Patienten unter dem Therapieschema B haben ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten unter dem Therapieschema C (22 versus 9 Monate, p<0,0001). Die mediane Dauer der Remission beträgt 19 Monate unter dem Therapieschema B und 6 Monate unter dem Therapieschema C (p<0,0001). Die Analyse der Sicherheitsdaten beider Behandlungsarme zeigte keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen, weder in Art noch in Häufigkeit.

Klinische Studien beim Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit Rituximab
Die pivotale randomisierte Phase III Studie verglich die Erstlinientherapie mit 4-wöchentlichen Zyklen Bendamustin 90 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 in Kombination mit 375 mg/m^2 Rituximab i.v. an Tag 1 (BR-Therapie) mit 3-wöchentlichen Zyklen Rituximab 375 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und Standard-CHOP (750 mg/m^2 Cyclophosphamid, 50 mg/m^2 Doxorubicin, 1,4 mg/m^2 Vincristin und 100 mg Prednison) bei insgesamt 549 Patienten mit einem fortgeschrittenen indolenten Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder Mantelzell-Lymphom. Es wurden bei 82% der BR Patienten und bei 86% der R-CHOP-Patienten die maximal 6 Zyklen verabreicht. Es wurde eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Beurteilung durch den Investigator bei den BR-Patienten verglichen mit den R-CHOP-Patienten erreicht (Median 61,4 Monate vs 31,3 Monate, HR=0,607, p<0,0001). Mit Ausnahme der vergleichbaren Marginalzonen-Lymphom-Resultate blieb dieser signifikante Unterschied des progressionsfreien Überlebens der beiden Therapien auch in den histologischen Subentitäten und Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) erhalten. Die BR-Behandlung resultierte auch in signifikant höheren kompletten Remissionsraten (43% vs 29%, p<0,0009). Bei Beurteilung durch das unabhängige Review Komitee war das progressionsfreie Überleben nach WHO Kriterien 30,6 vs 23,3 Monate, HR=0,735 (0,50, 1,08), p=0,0420 und nach IWG Kriterien 33,1 vs 28,2 Monate, HR=0,687 (0,45, 1,05), p=0,03.
Die Zwischenauswertung des unabhängigen Review Komitees einer weiteren randomisierten, offenen Parallel-Gruppen Studie mit Bendamustinhydrochlorid und Rituximab (BR) verglichen mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (R-CVP) oder Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) in der Erstlinienbehandlung von 336 Patienten mit fortgeschrittenem indolenten NHL oder Mantelzell-Lymphom zeigte ebenfalls ein besseres Ansprechen zugunsten von BR (komplette Remissionen: 31% vs 25%; Gesamtansprechen 96% vs 91%). Das Ansprechen in der indolenten NHL Population war gleich gut.
Myelosuppression (72% vs 43%), Alopezie (35% vs 3%) sowie periphere Neuropathien (25% vs 3%) waren häufiger unter R-CHOP/R-CVP-Behandlung, währenddem es im BR-Behandlungsarm zu mehr Haut- und Hypersensibilitäts-Reaktionen kam (16% vs 8% und 10% vs 4%).

Klinische Studien beim indolenten Non-Hodgkin-Lymphom nach Behandlung mit Rituximab
In einer nicht kontrollierten, multizentrischen, offenen Studie wurden 100 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatten, mit Bendamustinhydrochlorid als Monotherapie behandelt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Therapiezyklen mit Chemotherapie erhalten und hatten median 2 vorhergehende Zyklen mit einer Rituximab-enthaltenden Therapie erhalten. Die Patienten hatten nicht auf die Vortherapie mit Rituximab angesprochen oder waren progredient innerhalb von 6 Monaten. Die Dosis von Bendamustinhydrochlorid betrug 120 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 und war für mindestens 6 Therapiezyklen geplant. Bei Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee betrug die Gesamtansprechrate 75%, CR und CRu 17%, PR 58%. Die mediane Remissionsdauer betrug 40 Wochen.
In einer weiteren nicht kontrollierten, multizentrischen, offenen Studie mit 76 Patienten wurden Patienten mit indolentem oder transformiertem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Die Patienten hatten innerhalb von 6 Monaten nicht auf die Behandlung mit Rituximab Mono- oder Kombinationstherapie angesprochen oder es traten bei früheren Behandlungen mit Rituximab Nebenwirkungen auf. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie erhalten sowie median 2 Zyklen Rituximab. Die Gesamtansprechrate betrug 76% bei einer medianen Ansprechdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95% CI 22,1, 43,1]).
In einer dritten nicht kontrollierten, multizentrischen, offenen Studie mit 69 Patienten wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom oder Mantelzelllymphom eingeschlossen, welche mit 1-7 Chemotherapien und/oder biologischen Therapien vorbehandelt waren, wobei 25 Patienten auf Rituximab nicht angesprochen hatten. Die Gesamtansprechrate aller Patienten betrug 91,3%, respektive 96,0% bei den Rituximab-refraktären Fällen; das mittlere progressionsfreie Überleben wurde nach 12 Monaten Beobachtungszeit noch nicht erreicht.

Pharmakokinetik
Distribution
Unter Steady-State-Bedingungen beträgt das Verteilungsvolumen 15,8-20,5 l. Die Substanz wird zu >95% an Plasmaproteine gebunden (vorzugsweise Albumin).

Metabolismus
Bendamustinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Ein Hauptweg der Ausscheidung von Bendamustinhydrochlorid ist die Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxy-bendamustin. Die Bildung von N-Desmethyl-bendamustin und eines oxidierten Metaboliten geht über das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym. Ein weiterer Hauptausscheidungsweg von Bendamustin erfolgt über Konjugation mit Glutathion.
In *in vitro*-Untersuchungen hemmt Bendamustin CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4 nicht.

Elimination
Die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt 28,2 Minuten. Die mittlere totale Clearance wurde mit 639,4 ml/min errechnet.
Ungefähr 20% der verabreichten Dosis wurden im Urin innerhalb von 24 Stunden wiedergefunden, die Hälfte davon als aktive Muttersubstanz.
Über die Galle werden hauptsächlich polare Metaboliten ausgeschieden (0,1% aktive Muttersubstanz).
Die Kombinationstherapie von Bendamustinhydrochlorid 90 mg/m^2 oder 120 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 mit 375 mg/m^2 Rituximab i.v. an Tag 1 weist nicht auf eine Beeinflussung von Rituximab auf die Pharmakokinetik von Bendamustin hin und unverändertes Bendamustin wurde rasch eliminiert.

Kinetik spezieller Patientengruppen
Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit 30-70% Tumorbefall/Metastasierung der Leber und normaler oder leicht bis mässig verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin <3,0 mg/dl) ist die Pharmakokinetik von Bendamustin nicht verändert. Patienten mit Leberinsuffizienz nach Child-Pugh B/C wurden nicht untersucht.

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von >10 ml/min einschliesslich dialyseabhängiger Patienten wurde in Bezug auf C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2\beta}$, Distributionsvolumen und Elimination keine signifikante Differenz zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion beobachtet.

Ältere Patienten
Personen bis zum Alter von 84 Jahren waren in pharmakokinetischen Studien eingeschlossen. Hohes Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Bendamustin nicht.

Präklinische Daten
Unerwünschte Wirkungen, die nicht in klinischen, sondern in tierexperimentellen Studien, bei einer Exposition ähnlich der humantherapeutischen Exposition, auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren folgende:
In histologischen Untersuchungen bei Hunden wurden makroskopisch sichtbare Mukosahyperämien und Hämorrhagien im Darm gefunden. Mikroskopisch liessen sich starke Veränderungen des lymphatischen Gewebes als Indikator einer Immunsuppression und tubuläre Veränderungen von Niere und Testis, sowie atrophisch nekrotische Veränderungen des Prostataepithels nachweisen.
Tierstudien zeigen, dass Bendamustin embryotoxisch und teratogen ist.
Bendamustin induziert Chromosomenaberrationen und wirkt *in vivo* und *in vitro* mutagen.
In Langzeituntersuchungen an weiblichen Mäusen wirkt Bendamustin kanzerogen.
In einem *in vitro*-Versuch an HEK-Zellen wurde der Kaliumstrom durch stabil exprimierte hERG-Kanäle mit 200 µM Bendamustin zu 65% gehemmt. Es gibt jedoch keine weiteren Hinweise aus präklinischen Studien für ein kardiovaskuläres Risiko (QT-Verlängerungen).

Sonstige Hinweise
Inkompatibilitäten
Bendamustin darf nicht mit anderen Substanzen (insbesondere nicht mit Glukose) in einer Infusion vermischt werden. Das Lyophilisat darf nur mit Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit isotonischer Kochsalzlösung weiter verdünnt werden.

Haltbarkeit
Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise
Bei Raumtemperatur (15-30°C) und vor Licht geschützt lagern.
Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Rekonstituiertes Konzentrat in der Durchstechflasche
Das Konzentrat soll nach der Rekonstitution sofort weiterverarbeitet werden.

Verdünnte Lösung zur Infusion
Die chemische und physikalische Stabilität der Zubereitung nach Zumischen zu der genannten Infusionslösung (Wasser für Injektionszwecke und isotonische Kochsalzlösung) wurde für 3,5 Stunden bei 25 °C/60% relative Luftfeuchtigkeit und 2 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2–8 °C) in Polyethylenbeuteln nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Hinweise für die Handhabung
Hinweis betreffend Zytostatika: Bei der Zubereitung und Handhabung von Bendamustin sind die Vorschriften für Zytostatika einzuhalten.
Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung wird der Inhalt einer Durchstechflasche Bendamustin Accord in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt. Es ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.

1. Rekonstitution
Inhalt der Durchstechflasche Bendamustin Accord mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid in 10 ml Wasser für Injektionszwecke unter Schütteln auflösen.
Inhalt der Durchstechflasche Bendamustin Accord mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid in 40 ml Wasser für Injektionszwecke unter Schütteln auflösen.
Die so erhaltene Lösung enthält 2,5 mg/ml Bendamustinhydrochlorid und ist eine klare, farblose Lösung.

2. Verdünnung
Sobald eine klare Lösung (in der Regel nach 5-10 Minuten) vorliegt, wird die Bendamustin-Gesamtdosis sofort mit 0,9%iger NaCl-Lösung bis zu einem Endvolumen von ca. 250-500 ml verdünnt.
Bendamustin darf, ausser mit isotonischer Kochsalzlösung, nicht mit anderen Basisinfusionslösungen oder anderen Injektionslösungen verdünnt werden.

3. Verabreichung
Bendamustin wird als i.v. Kurzzeitinfusion über 30-60 min verabreicht. Die Infusion ist unter Aufsicht eines qualifizierten im Einsatz von Chemotherapien erfahrenen Arztes zu verabreichen.

Zulassungsnummer
67461 (Swissmedic).

Packungen
Durchstechflasche zu 25 mg: 1, 5 [A]
Durchstechflasche zu 100 mg: 1, 5 [A]

Zulassungsinhaberin
Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

Stand der Information
Januar 2018.

КОПІЯ ВІРНА

(699688) Date: 13.08.19

	Artwork No.	-		Colours Used
ON8 advertising & communication services ltd.	Customer	Accord	■	Pantone Black
	Description	Bendamustine (PIL)		
	Market	Switzerland		
	Language	German/French		
	Size	350 x 600 mm		
	Min. Font Size	7.5 pt.		
	Version No.	3 (Page 2 of 2)		
	Date	05.08.19 (Bendamustine (ACC-CH) PIL)		

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Michael Locher — Digitally signed by Michael Locher DN: dc=com, dc=accord healthcare, dc=emty, ou=EMEA, ou=CH, ou=845, ou=Users, cn=Michael Locher, email=Michael_Locher@accord-healthcare.com Date: 2019.08.16 15:24:33 +02'00'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.08.19 11:17:11 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.08.21 15:09:14 +05'30'

French

accord

Bendamustin Accord ®

Composition
Principe actif: Bendamustini hydrochloridum ut bendamustini hydrochloridum monohydricum.
Excipient: Mannitolum.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Flacon à 25 mg et 100 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Indications/Possibilités d'emploi
Leucémie lymphoïde chronique.
Traitement de première ligne du lymphome non hodgkinien folliculaire en association avec le rituximab.
Lymphome non hodgkinien folliculaire en progression pendant ou dans les 6 mois suivant le traitement par rituximab ou un traitement comprenant du rituximab. Le traitement d'une récidive après 6 mois n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

Posologie/Mode d'emploi
Pour perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir «Remarques particulières»). La perfusion doit être réalisée sous la supervision d'un médecin possédant les qualifications et l'expérience appropriées en matière de chimiothérapie anticancéreuse.

Leucémie lymphoïde chronique
100 mg/m² de surface corporelle de bendamustine i.v. aux jours 1 et 2, à répéter toutes les 4 semaines.

Lymphome non hodgkinien folliculaire
Association avec le rituximab
90 mg/m² de surface corporelle de bendamustine i.v. aux jours 1 et 2 plus rituximab i.v. 375 mg/m² le jour 1, à répéter toutes les 4 semaines.

Monothérapie
120 mg/m² de surface corporelle de bendamustine i.v. aux jours 1 et 2, à répéter toutes les 3 semaines. Des réductions ou des reports de la dose ont été rapportés chez 68% des patients (voir «Ajustements posologiques»).

Ajustements posologiques
Chez les patients avec antécédent de dépression médullaire, la posologie maximale de bendamustine i.v. de 70 mg/m² de surface corporelle aux jours 1 et 2 ne doit pas être dépassée, à répéter toutes les 4 semaines.
Le traitement devrait être reporté ou interrompu si le taux de leucocytes et/ou de plaquettes chute à des valeurs respectivement ≤3'000/µl ou ≤75'000/µl. Le traitement peut être poursuivi lorsque le taux de leucocytes et de plaquettes est remonté à respectivement ≥4'000/µl et ≥100'000/µl. Le nadir leucocytaire et plaquettaire est atteint entre le 14e et le 20e jour avec une régénération survenant après 3 à 5 semaines.
De plus, une surveillance étroite de la numération formule sanguine est recommandée entre les cycles de traitement si bendamustine est administré de manière intermittente au cours du traitement et/ou en association avec d'autres agents myélosuppresseurs, afin d'adapter la dose si nécessaire.
En cas de toxicité non hématologique, les réductions de dose doivent être basées sur les plus mauvais grades CTC du cycle précédent. Pour la toxicité CTC de grade 3, la dose recommandée peut être réduite jusqu'à 50%. La limite inférieure de 50 mg/m² doit être respectée. Pour la toxicité CTC de grade 4, l'interruption du traitement est recommandée. Si une adaptation de dose est nécessaire, la dose réduite, calculée individuellement, doit être administrée aux jours 1 et 2 du cycle de traitement respectif.

Instructions spéciales pour la posologie
Insuffisance hépatique
Sur la base des données de pharmacocinétique, un ajustement de doses n'est pas nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine sérique <1,2 mg/dl). Une réduction de 30% de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine sérique 1,2-3,0 mg/dl). Aucune donnée n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique >3,0 mg/dl). Par conséquent, l'administration de bendamustine à ces patients est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).

Insuffisance rénale
Sur la base des données de pharmacocinétique, un ajustement de doses n'est pas nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine >10 ml/min (voir également «Pharmacocinétique»). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée.

Pédiatrie
La sécurité et l'efficacité de la bendamustine chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration de la bendamustine aux enfants et aux adolescents n'est pas recommandée.

Patients âgés
Il n'existe aucun élément suggérant que des ajustements posologiques soient nécessaires chez les patients âgés (voir également «Pharmacocinétique»).

Contre-indications
- Hypersensibilité à la bendamustine et/ou au mannitol.
- Grossesse connue ou suspectée, et durant l'allaitement.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique >3,0 mg/dl).
- Ictère.
- Myélosuppression sévère et anomalie importante de la numération formule sanguine.
- Intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement.
- Infections, notamment en cas de leucopénie.
- Vaccination contre la fièvre jaune.

Mises en garde et précautions
Myélosuppression
Les patients traités par bendamustine peuvent présenter une myélosuppression. La numération formule sanguine doit être étroitement surveillée et le traitement interrompu en cas de taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement ≤3'000/µl ou ≤75'000/µl, jusqu'à ce que les valeurs remontent à respectivement ≥4'000/µl ou ≥100'000/µl. Au cycle suivant, le traitement devra si nécessaire être poursuivi avec une dose réduite.

Infections
Des cas d'infections graves et fatales sont survenus au cours du traitement avec bendamustine, notamment des infections bactériennes (septicémie, pneumonie) et des infections opportunistes incluant pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*(PPJ), virus varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Le traitement par bendamustine peut provoquer une lymphopénie prolongée (<600/µl) et un faible taux de lymphocytes T CD4+ (lymphocytes T auxiliaires) (<200/µl) pendant au moins 7-9 mois après l'arrêt du traitement. La lymphopénie et l'appauvrissement des cellules T CD4+ sont plus prononcés lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et un faible nombre de lymphocytes T CD4+ sont plus sensibles aux infections (opportunistes) après un traitement par bendamustine.
Afin de réduire les risques, les mesures suivantes sont recommandées:
- Surveillance étroite des patients pour une lymphopénie à long terme (<500/µl) et un faible taux de lymphocytes T CD4+ (lymphocytes T auxiliaires) (<200/µl).
- Surveillance étroite des symptômes respiratoires tout au long du traitement.
- Co-administration d'agents prophylactiques antimicrobiens en cas de lymphopénie (<500/µl) et faible taux de lymphocytes T CD4+ (<200/µl), ainsi que d'autres traitements de soutien avec du G-CSF et/ou de l'immunoglobuline selon les besoins.
- Conseiller aux patients de signaler rapidement tout nouveau signe d'infection, y compris la survenue de fièvre ou de symptômes respiratoires.
- L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de signes d'infections (opportunistes) (voir «Contre-indications»).

Réactivation de l'hépatite B
Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients porteurs chroniques de ce virus ayant été traités par bendamustine. Certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une issue fatale. Le dépistage du VHB doit être effectué avant l'instauration du traitement par bendamustine. Des spécialistes des pathologies hépatiques et du traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant de débuter un traitement chez les patients présentant un résultat positif au dépistage de l'hépatite B (y compris lorsque la maladie est active) et pendant le traitement si les résultats s'avèrent positifs au test du VHB. Les patients infectés par le VHB nécessitant un traitement par bendamustine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des symptômes d'infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement et au moins 7-9 mois après la fin du traitement (voir «Effets indésirables»).

Réactions cutanées
Des réactions cutanées telles que des éruptions cutanées, des réactions cutanées toxiques et des exanthèmes bulleux ont été rapportés lors de l'utilisation de bendamustine. Certaines réactions cutanées ont été rapportées avec l'utilisation de bendamustine en association avec d'autres agents cytotoxiques et, par conséquent, la responsabilité de bendamustine est incertaine.
Si des réactions cutanées surviennent, elles peuvent être progressives et augmenter avec la poursuite du traitement. En cas de réactions cutanées progressives, le traitement par bendamustine doit être interrompu ou arrêté. Il convient d'interrompre le traitement en cas de réactions cutanées sévères avec une relation de causalité présumée avec le traitement par bendamustine.
Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, parfois fatals, ont été rapportés chez des patients traités par bendamustine associé à l'allopurinol ou à l'allopurinol et au rituximab.
Des cas isolés de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) ont été signalés chez des patients traités par bendamustine en association avec le rituximab.

Troubles cardiaques
La kaliémie doit être étroitement surveillée pendant le traitement par bendamustine. Lorsque la kaliémie est <3,5 mEq/l, une supplémentation en potassium doit être administrée et un ECG doit être réalisé.
Des cas fatals d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés avec le traitement par bendamustine. Les patients atteints d'une cardiopathie actuelle ou antérieure doivent être étroitement surveillés.

Syndrome de lyse tumorale
Le traitement doit être mis en œuvre avec la plus grande prudence chez les patients ayant un risque de lyse tumorale (p.ex. les patients avec une haute charge tumorale >25× 10⁹/l). Lors de quelques essais cliniques, un syndrome de lyse tumorale associé à la bendamustine a été rapporté au cours du traitement. Un syndrome de lyse tumorale peut survenir dans les 48 heures suivant la première dose de bendamustine; sans traitement approprié, il peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et le décès. Les mesures préventives telles que le maintien d'une hydratation adéquate et une surveillance étroite du bilan sanguin, en particulier des concentrations en potassium et en acide urique, et l'utilisation d'agents hypo-uricémiants (allopurinol ou rasburicase) doit être envisagée préalablement au traitement. Cependant, l'allopurinol ne doit pas être utilisé en association avec bendamustine (voir «Réactions cutanées»).

Anaphylaxie
Des réactions à la perfusion de la bendamustine ont été fréquemment observées au cours des essais cliniques. Les symptômes sont généralement légers et se manifestent par de la fièvre, des frissons, des démangeaisons et des éruptions cutanées. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves sont survenues. Après le premier cycle de traitement, les patients doivent être interrogés sur la survenue de symptômes suggérant une réaction à la perfusion. Chez les patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion, des mesures préventives incluant l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes (dexaméthasone oral ou i.v.) au cours des cycles de traitement suivants, doivent être mises en œuvre afin de prévenir le risque de réactions sévères. Les patients ayant des réactions allergiques de grade III ou supérieur n'ont généralement reçu aucune autre dose.

Contraception
Le chlorhydrate de bendamustine est tératogène et mutagène. Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement et ce jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. En raison du risque d'infertilité irréversible, ils doivent éventuellement s'enquérir de la possibilité de conservation de leur sperme avant de débuter le traitement par bendamustine.

Extravasation
En cas d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et l'aiguille d'infusion retirée après une courte aspiration. La zone affectée doit ensuite être refroidie et le bras doit être surélevé. L'intérêt d'autres mesures de traitement comme l'utilisation de corticoïdes n'a pas été clairement établi.

Deuxièmes tumeurs primaires
Le risque de syndromes myélodysplasiques et de leucémie myéloïde aiguë est augmenté chez les patients traités par des agents alkylants (y compris le chlorhydrate de bendamustine). Une deuxième tumeur primaire peut se développer plusieurs années après la fin de la chimiothérapie.

Interactions
Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été réalisée.
En cas d'association à des agents myélosuppresseurs, l'effet de bendamustine et/ou des médicaments associés sur la moelle osseuse peut être potentialisé. D'une manière générale, tout traitement diminuant l'état général du patient ou altérant la fonction médullaire osseuse est susceptible d'augmenter la toxicité de bendamustine.
L'association de bendamustine avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut entraîner une immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.
Les agents cytostatiques peuvent réduire la formation d'anticorps après la vaccination avec des virus vivants et augmenter le risque d'infections potentiellement mortelles. Ce risque augmente chez les personnes déjà immunodéprimées à cause de leur maladie.
L'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) intervient dans le métabolisme du chlorhydrate de bendamustine (voir «Pharmacocinétique»). Par conséquent, une interaction avec les inhibiteurs du CYP1A2 tels que la fluvoxamine, la ciprofloxacine, l'aciclovir ou la cimétidine est possible.

Grossesse/Allaitement
Grossesse
Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de bendamustine chez la femme enceinte. Lors des études précliniques, le chlorhydrate de bendamustine s'est révélé embryo-fœtotoxique, tératogène et génotoxique (voir «Données précliniques»). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. Bendamustine est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement
Le passage du chlorhydrate de bendamustine dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, bendamustine est contre-indiqué pendant l'allaitement. L'allaitement doit être arrêté en cas de traitement par bendamustine.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Bendamustine peut affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines. Une ataxie, une neuropathie périphérique et une somnolence ont été rapportées pendant le traitement par bendamustine (voir «Effets indésirables»). Les patients doivent être avertis d'éviter les tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite et l'utilisation de machines lorsque de tels symptômes se produisent.

Effets indésirables
La nature et la fréquence des effets indésirables ont été déterminées à partir des résultats des études cliniques de phase III ou des notifications spontanées.
Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: «très fréquent» (≥1/10), «fréquent» (≥1/100, <1/10), «occasionnel» (≥1/1'000, <1/100), «rare» (≥1/10'000, <1/1'000), «fréquence inconnue» (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Infections et infestations
Très fréquent: infections, incluant infection opportuniste (y compris herpès zoster, cytomégalovirus, hépatite B).
Occasionnel: pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*.
Rare: septicémie.
Très rare: pneumonie atypique primaire.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées
Fréquent: syndrome de lyse tumorale.
Occasionnel: syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde aiguë.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très fréquent: diminution du taux d'hémoglobine, leucopénie, (lymphopénie et neutropénie, grade 1 à 4 de l'OMS), thrombopénie (grade 1 à 4 de l'OMS).
Fréquent: hémorragie, anémie.
Occasionnel: pancytopénie.
Rare: insuffisance médulaire.
Très rare: hémolyse, diminution du ratio CD4/CD8.

Affections du système immunitaire
Fréquent: hypersensibilité (telle que dermatite allergique, urticaire).
Rare: réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.
Très rare: choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent: anorexie, hypokaliémie.

Affections psychiatriques
Fréquent: insomnie.

Affections du système nerveux
Très fréquent: céphalées.
Fréquent: vertiges.
Rare: somnolence, aphonie.
Très rare: trouble de la sensation de goût, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, syndrome anticholinergique, troubles neurologiques, ataxie, encéphalite.

Affections cardiaques
Fréquent: troubles cardiaques tels que palpitations, angor, arythmie.
Occasionnel: épanchement péricardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque.
Très rare: tachycardie.
Fréquence indéterminée: fibrillation auriculaire.

Affections vasculaires
Fréquent: hypotension, hypertension.
Rare: insuffisance circulatoire aiguë.
Très rare: phlébite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent: troubles pulmonaires.
Très rare: fibrose pulmonaire.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent: nausées, vomissements.
Fréquent: diarrhée, constipation, stomatite.
Très rare: œsophagite hémorragique, hémorragie gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires
Fréquent: augmentation des ASAT/ALAT, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine.
Fréquence inconnue: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très fréquent: alopécie (grade 1 et 2 de l'OMS), affections cutanés.
Fréquent: urticaire, alopécie (grade 3 de l'OMS).
Rare: érythème, dermatite, prurit, éruption maculo-papuleuse/rash, hyperhidrose.
Fréquence inconnue: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) en association avec le rituximab.

Affections des reins et des voies urinaires
Très fréquent: augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée.
Fréquence inconnue: insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquent: aménorrhée.
Très rare: infertilité.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent: inflammation des muqueuses, fatigue, fièvre.
Fréquent: douleurs, frissons, déshydratation, perte d'appétit.
Très rare: défaillance multi-organe, nécrose après administration paravasale.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ElViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage
Symptômes
Après une administration en bolus unique, la dose maximale tolérée (DMT) de chlorhydrate de bendamustine a été déterminée à 215 mg/m². Les symptômes limitant la dose étaient la confusion, la léthargie, les vertiges, les affections cardiaques (y compris angor, tachyarythmie, palpitations, sentiments d'anxiété, accès de transpiration), la sécheresse buccale et les modifications du goût.
Après administration unique par perfusion de 30 minutes chez des patients atteints de tumeurs solides, la DMT a été 280 mg/m². Dans ce cas, des événements cardiaques de grade CTC 2 sont survenus, qui ont été considérés comme limitant la dose en raison de leur pertinence clinique.
Après l'administration de plusieurs bolus aux jours 1 à 4, la DMT a été de 85 mg/m². Après plusieurs courtes perfusions de 30 minutes aux jours 1 et 2, la DMT a été de 180 mg/m². Dans les deux études, la myélosuppression suivie d'une récupération médullaire retardée était dose-limitante. La thrombopénie était plus prononcée que la leucopénie.

Traitement
Un antidote spécifique n'est pas disponible. Pour contrecarrer efficacement les effets indésirables d'ordre hématologique, une greffe de moelle osseuse et une transfusion (plaquettes, concentrés érythrocytaires) peuvent être réalisées. Il est également possible d'administrer des facteurs de croissance hématopoïétiques. Le chlorhydrate de bendamustine et ses métabolites sont dialysables dans une faible mesure.

Propriétés/Effets
Code ATC: L01AA09
Le chlorhydrate de bendamustine est un agent antitumoral alkylant possédant une activité originale. L'effet cytotoxique et antinéoplasique du chlorhydrate de bendamustine est essentiellement basé sur sa capacité à former des liaisons au niveau de l'ADN simple et double brin par alkylation. Les fonctions de transcription, réplication et réparation de l'ADN sont ainsi perturbées. De plus, il a été montré que le chlorhydrate de bendamustine exerçait également une activité antimétabolique (effet *purine-like*).
L'effet antitumoral du chlorhydrate de bendamustine a été démontré dans de nombreuses études *in vitro* réalisées avec différentes lignées cellulaires tumorales (cancer du sein, cancer du poumon à petites cellules et non à petites cellules,carcinome ovarien et différents types de leucémies), et *in vivo* dans différents modèles expérimentaux de tumeur de la souris, du rat et d'origine humaine (mélanome, cancer du sein, sarcome, lymphome, leucémie et cancer du poumon à petites cellules).
Le chlorhydrate de bendamustine a montré un profil d'activité sur les lignées cellulaires tumorales humaines différent de celui des autres agents alkylants. Cet agent a démontré pas ou très peu de résistances croisées dans les lignées cellulaires tumorales humaines possédant différents mécanismes de résistance aux médicaments, au moins en partie en raison de la persistance comparativement plus longue de l'interaction avec l'ADN.
De plus, des études cliniques ont montré l'absence de résistance croisée totale de la bendamustine avec les anthracyclines, les agents alkylants ou le rituximab.

Etude clinique dans la leucémie lymphoïde chronique
Lors d'une étude prospective ouverte, randomisée, multicentrique, 305 patients présentant une leucémie lymphoïde chronique de stade Binet B ou C requérant un traitement ont été inclus. Un traitement de première ligne par la bendamustine i.v. 100 mg/m² aux jours 1 et 2 (B) a été comparé à un traitement à base de chlorambucil 0,8 mg/kg aux jours 1 et 15 (C). La médiane de survie sans progression a été significativement plus longue chez les patients recevant le traitement B que les patients recevant le traitement C (22 mois versus 9 mois, p <0,0001). La durée médiane de rémission a été de 19 mois avec le traitement B et de 6 mois avec le traitement C (p <0,0001). L'évaluation du profil de sécurité d'emploi pour chacun des deux traitements n'a pas montré d'effet indésirable inattendu tant dans leur type et que leur fréquence.

Etudes cliniques portant le traitement du lymphome non hodgkinien en association avec le rituximab
L'étude pivot randomisée de phase III a comparé le traitement de première ligne comprenant des cycles de 4 semaines de bendamustine i.v. 90 mg/m² aux jours 1 et 2 en association avec rituximab i.v. 375 mg/m² au jour 1 (traitement BR) aux cycles de 3 semaines comprenant du rituximab i.v. 375 mg/m² au jour 1 et le régime standard CHOP (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² et prednisone 100 mg) chez 549 patients présentant un lymphome non hodgkinien (LNH) indolent à un stade avancé ou un lymphome du manteau. Le nombre maximal de 6 cycles a été administré à 82% des patients sous BR et à 86% des patients sous R-CHOP. Lors de l'évaluation par l'investigateur, une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie sans progression a été atteinte chez les patients sous BR par rapport à ceux sous R-CHOP (médiane 61,4 mois vs 31,3 mois, HR=0,607, p<0,0001). A l'exception de résultats comparables pour le lymphome de la zone marginale, cette différence significative de survie sans progression entre les deux groupes de traitement s'est aussi maintenue dans les sous-groupes histologiques et par classe d'âge (<65 ans et ≥65 ans). Le traitement BR a également conduit à des taux de rémission complète significativement plus élevés (43% vs 29%, p<0,0009). Lors de l'évaluation par un comité de pairs indépendant, la survie sans progression était de 30,6 vs 23,3 mois, HR=0,735 (0,50, 1,08), p=0,0420 selon les critères de l'OMS et de 33,1 vs 28,2 mois, HR=0,687 (0,45, 1,05), p=0,03 selon les critères de l'IWG.
L'évaluation intermédiaire par un comité de pairs indépendant d'une autre étude randomisée, ouverte et en groupes parallèles avec du chlorhydrate de bendamustine et du rituximab (BR) comparé à du rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone (R-CVP) ou à du rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) en traitement de première ligne de 336 patients présentant un LNH indolent à un stade avancé ou un lymphome du manteau a aussi mis en évidence une meilleure réponse avec la thérapie BR (rémissions complètes: 31% vs 25%; réponse globale: 96% vs 91%). La réponse dans la population avec LNH indolent était tout aussi bonne. Dépression médullaire (72% vs 43%), alopécie (35% vs 3%) ainsi que neuropathies périphériques (25% vs 3%) étaient plus fréquentes sous traitement R-CHOP/R-CVP, alors que le bras de traitement BR a donné lieu à davantage de réactions cutanées et d'hypersensibilité (16% vs 8% et 10% vs 4%).

Etudes cliniques portant sur le lymphome non hodgkinien après traitement par rituximab
Dans une étude non contrôlée, multicentrique et ouverte, 100 patients présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B indolent réfractaire au rituximab en monothérapie ou en association ont été traités par du chlorhydrate de bendamustine en monothérapie. Les patients avaient reçu auparavant une médiane de 3 cycles de chimiothérapie et une médiane de 2 cycles de traitement contenant du rituximab. Les patients étaient soit non répondeurs au traitement préalable par rituximab, soit la maladie avait progressé dans les 6 mois. La dose de chlorhydrate de bendamustine était de 120 mg/m² i.v. aux jours 1 et 2 et planifiée pour au moins 6 cycles. Le taux de réponse globale, évalué par un comité de pairs indépendant, était de 75%, dont 17% de réponse complète (RC et RCu) et 58% de réponse partielle. La durée médiane de rémission était de 40 semaines.
Une autre étude non contrôlée, multicentrique et ouverte a inclus 76 patients présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B indolent ou transformé. Les patients étaient soit non répondeurs après 6 mois à un traitement par rituximab en monothérapie ou en association, soit avaient présenté des effets indésirables après un traitement précédent par rituximab. Les patients avaient précédemment reçu une médiane de 3 cycles de chimiothérapie ou de traitement biologique ainsi qu'un nombre médian de 2 cycles de rituximab. Le taux de réponse globale était de 76%, avec une durée médiane de réponse de 5 mois (29 semaines [95% IC 22.1, 43.1]).
Une troisième étude non contrôlée, multicentrique et ouverte a inclus 69 patients présentant un lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire ou un lymphome à manteau et ayant reçu auparavant 1 à 7 cycles de chimiothérapie et/ou de biothérapie. 25 d'entre eux avaient été réfractaires au rituximab. Le taux de réponse globale chez tous les patients était de 91,3% et de 96,0% dans le groupe de patients réfractaires au rituximab; après un suivi de 12 mois, la survie moyenne sans progression n'était pas encore atteinte.

Pharmacocinétique
Distribution
A l'état d'équilibre, le volume de distribution a été de 15,8 à 20,5 l. Plus de 95% de la substance se lie aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine).

Métabolisme
Le chlorhydrate de bendamustine est essentiellement métabolisé dans le foie. La voie d'élimination principale de la bendamustine est une hydrolyse en monohydroxy- et dihydroxy-bendamustine. La formation de N-desméthyl-bendamustine et d'un métabolite oxydé implique l'isoenzyme cytochrome P450 (CYP) 1A2. L'autre voie importante du métabolisme est la conjugaison avec le glutathion.
In vitro, la bendamustine n'inhibe pas le CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ou le CYP 3A4.

Elimination
La demi-vie d'élimination terminale $t_{½}$ est de 28,2 minutes. La clairance totale moyenne est de 639,4 ml/min.
Environ 20% de la dose administrée a été retrouvée dans les urines de 24 heures, la moitié sous forme de substance mère active.
Dans la bile, les métabolites principalement éliminés sont des métabolites polaires (0,1% de la substance mère active).
Le traitement combiné comprenant du chlorhydrate de bendamustine i.v. 90 mg/m² ou 120 mg/m² aux jours 1 et 2 et du rituximab i.v. 375 mg/m² au jour 1 n'indique pas d'influence du rituximab sur la pharmacocinétique de la bendamustine et la bendamustine inchangée a été rapidement éliminée.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
Insuffisance hépatique
Le comportement pharmacocinétique n'était pas modifié chez les patients présentant une tumeur/des métastases infiltrant 30–70% du foie et une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère à modérée (bilirubine sérique <3,0 mg/dl). Les patients ayant une insuffisance hépatique de stade Child-Pugh B/C n'ont pas été examinés.

Insuffisance rénale
Aucune différence significative sur C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{½}$, volume de distribution et élimination n'a été observée entre les patients ayant une clairance de la créatinine >10 ml/min, y compris ceux nécessitant une dialyse, et ceux ayant des fonctions hépatique et rénale normales.

Patients âgés
Des sujets âgés jusqu'à 84 ans ont été inclus dans des études pharmacocinétiques. Le grand âge n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la bendamustine.

Données précliniques
Des effets indésirables qui n'ont pas été observés lors des études cliniques, mais survenus chez des animaux lors d'une exposition au produit à un niveau équivalent à celui utilisé dans les études cliniques, et pouvant potentiellement avoir un impact lors de son utilisation en clinique sont décrits ci-après:
L'examen histologique chez des chiens a montré de façon visible à l'examen macroscopique une hyperhémie des muqueuses et des hémorragies au niveau de l'intestin. Des examens microscopiques ont mis en évidence des modifications importantes au niveau du tissu lymphatique témoignant d'une immunosuppression, des modifications tubulaires au niveau des reins et des testicules, de même qu'une atrophie et des nécroses au niveau de l'épithélium de la prostate.
Les études animales ont montré que la bendamustine était embryotoxique et tératogène.
La bendamustine induit des aberrations chromosomiques et elle est mutagène à la fois *in vivo* et *in vitro*. Des études à long terme réalisées chez la souris femelle ont montré que la bendamustine est carcinogène.
Lors d'un essai *in vitro* sur des cellules HEK, 200 µM de bendamustine ont inhibé à raison de 65% le courant potassique à travers des canaux exprimant le gène hERG de manière stable. Toutefois, les études précliniques n'ont fait apparaître aucun autre indice de risque cardiovasculaire (allongements de l'espace QT).

Remarques particulières
Incompatibilités
Bendamustin Accord ne doit pas être mélangé avec d'autres substances (glucose notamment) dans une même perfusion. L'eau pour préparations injectables est le seul solvant possible pour le lyophilisat; la solution peut ensuite être diluée avec une solution isotonique de NaCl.

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage
Conserver à température ambiante (15-30°C) et à l'abri de la lumière.
Tenir hors de la portée des enfants.

Concentré reconstitué dans le flacon
Après reconstitution, le concentré doit être immédiatement utilisé.

Solution diluée pour perfusion
Après reconstitution (eau pour préparations injectables) et dilution (dans une solution isotonique de NaCl), la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3,5 heures à 25 °C/60% d'humidité relative de l'air et 2 jours au réfrigérateur(2–8 °C) dans des poches en polyéthylène. Du point de vue microbiologique, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement.

Instructions pour la manipulation
Remarque concernant les cytostatiques: les instructions relatives aux cytostatiques doivent être respectées lors de la préparation et de la manipulation de bendamustine.
Pour la préparation de la solution prête à l'emploi, le contenu du flacon Bendamustin Accord est dissous dans de l'eau pour préparations injectables, puis dilué dans une solution isotonique de NaCl. Des conditions de travail aseptiques sont exigées.

1. Reconstitution
Dissoudre le contenu du flacon de Bendamustin Accord contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine dans 10 ml d'eau pour préparations injectables en mélangeant par agitation.
Dissoudre le contenu du flacon de Bendamustin Accord contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine dans 40 ml d'eau pour préparations injectables en mélangeant par agitation.
La solution résultante est limpide et incolore et contient 2,5 mg/ml de chlorhydrate de bendamustine.

2. Dilution
Après obtention d'une solution limpide est obtenue, généralement après 5 à 10 min, diluer immédiatement la totalité de la dose de bendamustine avec une solution de NaCl à 0,9% jusqu'à un volume final d'environ 250-500 ml.
Bendamustine ne doit être dilué qu'avec une solution isotonique de NaCl et aucune autre solution de base pour perfusion ou autre solution injectable.

3. Administration
Bendamustine doit être administré en perfusion courte de 30 à 60 min par voie intraveineuse. La perfusion doit être réalisée sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie.

Numéro d'autorisation
67461 (Swissmedic).

Présentation
Flacon à 25 mg: 1, 5 [A]
Flacon à 100 mg: 1, 5 [A]

Titulaire de l'autorisation
Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.

Mise à jour de l'information
Janvier 2018.

КОПІЯ ВІРНА

INP012
10 3852 0 899688

(699688) Date: 13.08.19