

UA/19708/04/01
big 14.11.2022

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта

Бендамустин Аккорд 2,5 мг/мл порошок для концентрату для розчину для інфузій

Бендамустин гідрохлорид
(*Bendamustini hydrochloridum*)

Назва лікарського засобу: «Бендамустин Аккорд 2,5 мг/мл, порошок для концентрату для розчину для інфузій», але надалі у цьому листку-вкладишу буде використовуватися стисло «Бендамустин Аккорд».

Перш ніж приймати цей лікарський засіб, слід уважно ознайомитися зі змістом листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за необхідності можна було прочитати його ще раз.
- У разі виникнення будь-яких запитань слід звернутися до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим.
- Лікарський засіб може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо симптоми її хвороби такі самі.
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, включно побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладишу, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Дивитися розділ «Побічні реакції».

Зміст листка-вкладиша

1. Що являє собою лікарський засіб Бендамустин Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж використовувати лікарський засіб Бендамустин Аккорд
3. Як приймати лікарський засіб Бендамустин Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати лікарський засіб Бендамустин Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що являє собою лікарський засіб Бендамустин Аккорд і для чого він використовується

Бендамустин Аккорд – це лікарський засіб, який використовується для лікування певних пухлинних захворювань (цитотоксичний лікарський засіб).

Бендамустин Аккорд використовують як самостійно (у монотерапії) або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування таких пухлинних захворювань:

- хронічний лімфлейкоз, у разі, коли не рекомендована схема хіміотерапії, що включає флударабін,
- неходжкінська лімфома, яка не реагувала або реагувала з коротким періодом ремісії на попереднє лікування ритуксимабом,
- множинна мієлома, у разі, коли лікування за схемою хіміотерапії, що включає талідомід або бортезоміб, не рекомендується.

2. Що потрібно знати, перш ніж використовувати лікарський засіб Бендамустин Аккорд

Коли не використовувати лікарський засіб Бендамустин Аккорд

- якщо у пацієнта алергія на бендамустину гідрохлорид або будь-який з інших компонентів цього лікарського засобу (перелічених у пункті 6);
- під час грудного вигодовування; якщо в цей період необхідне лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд, слід припинити годування груддю (дивитися пункти «Застереження та запобіжні заходи» та «Вагітність, годування груддю та вплив на здатність завагітніти»);

Dr. Polovtseva Elena

- якщо у пацієнта тяжке ураження печінки (ушкодження функціональних клітин печінки);
- якщо у пацієнта пожовтіння шкіри або білків очей через захворювання печінки або крові (жовтяниця);
- якщо у пацієнта тяжкі порушення функції кісткового мозку (депресія кісткового мозку) і значні зміни кількості лейкоцитів і тромбоцитів;
- якщо у пацієнта була тяжка операція протягом 30 днів до початку лікування;
- якщо у пацієнта інфекція, особливо разом зі зниженою кількістю лейкоцитів (лейкоцитопенія);
- якщо пацієнт був щеплений проти жовтої лихоманки.

Застереження та запобіжні заходи

Перш ніж приймати лікарський засіб Бендамустин Аккорд, слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою стосовно таких випадків:

- при зниженій здатності кісткового мозку виробляти клітини крові. Лікар перевіряє кількість лейкоцитів і тромбоцитів перед початком лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд, перед кожним циклом лікування та під час перерв між прийомами лікарського засобу.
 - у разі наявності інфекції. Звернутися до лікаря, як тільки у пацієнта з'являться симптоми інфекції, включаючи лихоманку та симптоми з боку легень.
 - у разі якщо під час лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд з'явилися зміни шкіри. Ці зміни можуть погіршитися.
 - у разі якщо з'явився болісний червоний або фіолетовий висип із пухирями та/або іншими ураженнями слизової оболонки (наприклад, рота та губ), особливо якщо у пацієнта виявлена підвищена чутливість до світла, інфекції дихальних шляхів (наприклад, бронхіт) та/або лихоманка.
 - у разі супутніх захворювань серця (наприклад, інфаркт, біль у грудній клітці, тяжкі порушення серцевого ритму).
 - у разі відчуття болю, наявності крові у сечі або зменшення виділення сечі. У разі якщо у пацієнта запущена стадія захворювання, зайві продукти відмираючої пухлинної тканини можуть виводитися з організму із затримкою. Це явище називається синдромом лізису пухлини і може призвести до ниркової недостатності та проблем із роботою серця протягом 48-ми годин після застосування першої дози лікарського засобу Бендамустин Аккорд.
- Лікар повинен переконатися, що пацієнт адекватно гідратований, і може призначити інші лікарські засоби, щоб запобігти цьому.
- у разі виникнення тяжких алергічних реакцій або реакцій гіперчутливості.
- Слід контролювати місце введення лікарського засобу після першого циклу лікування.
- Слід негайно повідомити лікаря, якщо будь-коли під час або після лікування у пацієнта виникають такі симптоми: втрата пам'яті, проблеми з мисленням, утруднена ходьба або втрата зору – це може бути спричинено дуже рідкісною, але тяжкою інфекцією мозку (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), яка може бути летальною). Якщо спостерігаються будь-які підозрілі зміни на шкірі, слід звернутися до лікаря, оскільки існує підвищений ризик певних типів раку шкіри (немеланомного раку шкіри) при застосуванні цього лікарського засобу.

Бендамустин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід розповісти лікареві або фармацевту про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає зараз або останнім часом, а також про лікарські засоби, які пацієнт планує приймати.

При застосуванні лікарського засобу Бендамустин Аккорд з іншими лікарськими засобами, які пригнічують кровотворення в кістковому мозку, вплив на кістковий мозок може посилюватися.

Бендамустин Аккорд у комбінації з лікарськими засобами, що змінюють імунну відповідь, може посилити цей ефект.

Цитостатичні лікарські засоби можуть знизити ефективність живих вірусних вакцин. Цитостатичні лікарські засоби підвищують ризик інфікування після вакцинації живими

Д. І. Положескико Зина

Фей³

вакцинами (наприклад, вірусними вакцинами).

Вагітність, годування груддю та вплив на здатність завагітніти

Якщо пацієнтка вагітна або годує груддю, вважає, що може бути вагітна, або планує завагітніти, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Вагітність

Лікарський засіб Бендамустин Аккорд може ушкоджувати генетичний матеріал і викликати вади розвитку у тварин. Бендамустин Аккорд не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли лікар вважає це абсолютно необхідним. У разі необхідності розпочати лікування слід поговорити з лікарем про можливі побічні ефекти у майбутньої дитини та пройти генетичне дослідження, якщо це рекомендовано.

Жінки дітородного віку на момент зачаття повинні використовувати ефективні засоби контрацепції як до, так і під час лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд. Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд, слід негайно повідомити про це лікаря та пройти генетичне дослідження.

Годування груддю

Бендамустин Аккорд не можна застосовувати у період годування груддю. Якщо лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд неможливо уникнути, пацієнтка повинна припинити годування груддю.

Слід звернутися до лікаря перед прийомом будь-якого лікарського засобу.

Фертильність

Чоловікам, які отримують Бендамустин Аккорд, рекомендується не планувати зачаття дитини під час лікування та протягом 6-ти місяців після закінчення лікування. Перед початком лікування слід проконсультуватися щодо можливості зберігання сперми через ризик тривалого безпліддя.

Під час прийому лікарського засобу Бендамустин Аккорд або протягом 6-ти місяців після припинення лікування чоловікам не слід продовжувати планувати зачаття дитини. Існує ризик того, що лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд призведе до безпліддя, тому перед початком лікування чоловікам слід проконсультуватися щодо зберігання сперми.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Бендамустин Аккорд істотно впливає на здатність керувати транспортними засобами і працювати з механізмами. У разі появи таких побічних ефектів, як запаморочення, проблеми з координацією, не слід керувати автомобілем або працювати з механізмами.

3. Як приймати лікарський засіб Бендамустин Аккорд

Лікарський засіб завжди використовувати у суворій відповідності до вказівок лікаря або фармацевта.

У разі виникнення сумнівів слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом.

Бендамустин Аккорд вводять внутрішньовенно протягом 30-60 хвилин у різних дозах, окремо як один протипухлинний препарат (у монотерапії) або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Лікування не слід розпочинати, якщо кількість білих кров'яних клітин (лейкоцитів) і/або тромбоцитів падає нижче рівня, визначеного лікарем. Ваш лікар перевірятиме ці параметри через регулярні проміжки часу.

Хронічний лімфолейкоз

Бендамустин Аккорд 100 мг/м² площі поверхні тіла (розраховується залежно від зросту та ваги) у дні 1 + 2.

Повторити цикл через 4 тижні, до 6-ти разів

Д. Коломенська

Без

Неходжкінські лімфоми

Бендамустин Аккорд 120 мг/м² площі поверхні тіла (розраховується залежно від зросту та ваги) у дні 1 + 2.

Повторити цикл через 3 тижні принаймні 6 разів

Множинна мієлома

Бендамустин Аккорд 120–150 мг/м² площі поверхні тіла (розраховується залежно від зросту та ваги) у дні 1 + 2.

Преднізон 60 мг/м² площі поверхні тіла (розраховується залежно від зросту та ваги) внутрішньовенно або перорально у 1 – 4 дні.

Повторити цикл через 4 тижні принаймні 3 рази

Лікування слід припинити, коли кількість білих кров'яних клітин (лейкоцитів) і/або тромбоцитів знизиться відповідно до рівня, визначеного лікарем. Лікування можна продовжити, коли кількість лейкоцитів і тромбоцитів збільшиться.

Порушення функції печінки або нирок

Залежно від ступеня порушення функції печінки може знадобитися корекція дози (на 30 % при помірних порушеннях функції печінки). Якщо у пацієнта ниркова недостатність, корекція дози не потрібна.

Лікар вирішить, чи потрібна корекція дози.

Спосіб застосування

Лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд повинні проводити лише лікарі, які мають досвід лікування новоутворень. Лікар призначить пацієнту правильну дозу лікарського засобу Бендамустин Аккорд і вживатиме необхідних запобіжних заходів.

Лікар введе інфузійний розчин після того, як він буде приготовлений згідно з призначенням. Розчин вводять внутрішньовенно у вигляді короткочасної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Час лікування

Немає загального обмеження часу для лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд.

Тривалість лікування залежить від захворювання та реакції пацієнта на лікування.

У разі сумнівів або виникнення запитань щодо лікування лікарським засобом Бендамустин Аккорд слід звернутися до лікаря або фармацевта.

У разі пропущення прийому лікарського засобу Бендамустин Аккорд

У разі якщо було пропущено дозу лікарського засобу Бендамустин Аккорд, лікар продовжить прийом відповідно до схеми дозування.

У разі припинення використання лікарського засобу Бендамустин Аккорд

Лікар вирішить, чи припинити лікування, чи перейти на інший лікарський засіб.

У разі сумнівів або виникнення запитань щодо лікування цим лікарським засобом слід звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Деякі з описаних нижче побічних ефектів можуть бути діагностовані лише після аналізів і оцінювання результатів лікарем.

Дуже рідко після випадкового введення лікарського засобу Бендамустин Аккорд у тканину поза кровоносною судиною (екстравазулярне введення; екстравазація) спостерігаються зміни тканин (некроз). Симптомом введення препарату поза кровоносною судиною може бути відчуття печіння в місці введення голки. Наслідком введення препарату таким способом може стати біль і погане загоєння шкіри.

D. Stojanovic

Beuf⁵

Дозолімітуючим побічним ефектом лікарського засобу Бендамустин Аккорд є порушення функції кісткового мозку, яке однак зазвичай повертається до норми після лікування. Пригнічення кісткового мозку може призвести до зменшення кількості клітин крові, що може збільшити ризик інфекції, кровотечі або анемії.

Дуже поширені (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- Зменшення кількості лейкоцитів (імунних клітин)
- Зниження вмісту червоного пігменту (гемоглобіну: білка в еритроцитах, який транспортує кисень до клітин) у крові
- Зменшення кількості тромбоцитів (клітин крові, відповідальних за згортання крові)
- Інфекції
- Нудота
- Блювання
- Запалення слизової оболонки
- Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (продукт метаболізму в м'язах)
- Підвищення рівня сечовини в сироватці крові (продукту життєдіяльності організму)
- Лихоманка
- Слабкість
- Головний біль

Часті (можуть спостерігатися не частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- Кровотеча (крововилив)
- Порушення обміну речовин, пов'язані з викидом вмісту ракових клітин у кровоносну систему
- Зменшення кількості еритроцитів, що може зробити шкіру блідою та викликати слабкість або задишку (анемія)
- Низька кількість нейтрофільних гранулоцитів (тип білих кров'яних тілець, важливих для боротьби з інфекцією)
- Аномальне зниження кількості нейтрофілів (тип білих кров'яних тілець) у крові, що робить ваш організм більш схильним до інфекцій (нейтропенія)
- Реакції гіперчутливості, такі як алергічний дерматит, кропив'янка
- Підвищення рівня печінкових ферментів АСТ/АЛТ (що може свідчити про запалення або ушкодження клітин печінки)
- Підвищення рівня ферменту лужної фосфатази (фермент, який в основному виробляється в печінці та кістках)
- Підвищення концентрації жовчного пігменту (жовчний пігмент, який утворюється при розпаді червоних кров'яних клітин)
- Зниження кількості калію в крові (він необхідний для нормальної роботи нервів і м'язів, в тому числі серцевого м'яза)
- Порушення роботи серця
- Порушення серцевого ритму (аритмія)
- Низький або високий кров'яний тиск (гіпотонія або гіпертонія)
- Порушення роботи легень
- Діарея
- Закреп
- Герпетичне запалення ротової порожнини
- Втрата апетиту
- Випадіння волосся
- Зміни шкіри
- Відсутність менструації (аменорея)
- Біль
- Безсоння
- Тремтіння
- Зневоднення
- Запаморочення
- Свербіж (кропив'янка)

Д. Положенко Ірина

*Бей*⁶

Нечасто (можуть спостерігатися не частіше ніж у 1 із 100 пацієнтів):

- Накопичення рідини в навколосерцевій сумці (витік рідини в навколосерцевий простір)
- Неефективне утворення всіх типів клітин крові в кістковому мозку (губчаста структура всередині кістки)
- Гострий лейкоз
- Серцевий напад, біль у грудях
- Серцева недостатність

Рідко (можуть спостерігатися не частіше ніж у 1 з 1000 пацієнтів):

- Зараження крові (сепсис)
- Тяжкі реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції)
- Анафілактичні симптоми (анафілактоїдні реакції)
- Сонливість
- Втрата голосу (афонія)
- Гострий циркуляторний колапс (зупинка кровотоку, переважно серцевого походження, що призводить до гіпоксії та порушення живлення клітин і нездатності виводити токсини)
- Почервоніння шкіри (еритема)
- Інфекція шкіри
- Свербіж
- Шкірний висип (макулярний висип)
- Надмірна пітливість
- Ослаблення функції кісткового мозку, що може спричинити погіршення самопочуття або проявитися в аналізах крові

Дуже рідко (можуть спостерігатися не частіше ніж у 1 з 10 000 пацієнтів):

- Первинна атипова пневмонія
- Розпад еритроцитів
- Різке падіння артеріального тиску, іноді зі шкірними реакціями (анафілактичний шок)
- Порушення відчуття смаку
- Зміни чутливості (парестезія)
- Нездужання та біль у кінцівках (периферична нейропатія)
- Тяжкий стан, який блокує певний рецептор у нервовій системі
- Захворювання нервової системи
- Порушення координації рухів (атаксія)
- Запалення головного мозку
- Збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія)
- Флебіт
- Розвиток фіброзної тканини в легенях (легеневий фіброз)
- Геморагічний езофагіт
- Кровотеча в шлунку або стравоході
- Безпліддя
- Поліорганна недостатність

Частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними):

- Ниркова недостатність
- Печінкова недостатність
- Нерегулярне або прискорене серцебиття (миготіння передсердь)
- Болісний червоний або фіолетовий висип із пухирями та/або іншими ураженнями слизової оболонки (наприклад, рота та губ), особливо якщо раніше у пацієнта спостерігалися світлочутливість, порушення дихальної системи (наприклад, бронхіт) та/або лихоманка.
- Медикаментозний висип у комбінації з ритуксимабом
- Пневмонія
- Кровотеча з легень

Були повідомлення про розвиток злоякісних новоутворень (мієлодиспластичний синдром, гострий мієлоїдний лейкоз, рак бронхів) у пацієнтів, які приймали Бендамустин Аккорд. Однак зв'язок між їх появою та застосуванням лікарського засобу Бендамустин Аккорд чітко не

Д. І. Положенко

Бей

встановлено.

Слід негайно звернутися до лікаря, якщо виникли будь-які з таких побічних ефектів (частота невідома): тяжкі шкірні висипання, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Вони можуть проявлятися у вигляді червоних або круглих плям на шкірі, часто з пухирями по центру тулуба, лущенням шкіри, виразками в ротовій порожнині, горлі, носі, на геніталіях та очах, цьому можуть передувати лихоманка та грипоподібні симптоми.

Поширений висип, висока температура тіла, збільшення лімфатичних вузлів і мультиорганні симптоми (медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами – DRESS-синдром або синдром гіперчутливості до ліків).

Якщо будь-який із побічних ефектів стає серйозним або з'являються будь-які побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції, слід звернутися до лікаря.

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Про побічні ефекти можна повідомляти безпосередньо у Відділ моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa)

тел.: + 48 22 49 21 301

факс: + 48 22 49 21 309

інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні ефекти також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення.

Завдяки повідомленням про побічні ефекти можна буде зібрати більше інформації про безпеку застосування препарату.

5. Як зберігати лікарський засіб Бендамустин Аккорд

Лікарський слід зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на етикетці флакона та зовнішній коробці, до: «Термін придатності (EXP)».

Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати флакон в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Звернути увагу на термін придатності лікарського засобу після відкриття упаковки або приготування розчину

Розчин для інфузій, приготовлений відповідно до інструкцій, наведених у кінці цього листка-вкладиша, стабільний у поліетиленових пакетах протягом 3,5 годин при температурі 25°C і протягом 2-х днів при температурі 2°C – 8°C. Бендамустин Аккорд не містить консервантів.

З мікробіологічної точки зору розчин слід використати негайно. Якщо не використати негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання під час використання несе користувач.

Відповідальність за дотримання асептичних умов несе користувач.

Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати непотрібні лікарські засоби. Така поведінка допоможе захистити довкілля.

D. Polowinski

Grzes

Bej

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад лікарського засобу Бендамустин Аккорд

Діюча речовина лікарського засобу – бендамустину гідрохлорид.

1 флакон містить 25 мг бендамустину гідрохлориду (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату).

1 флакон містить бендамустину гідрохлориду 100 мг (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату).

Після розчинення 1 мл концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату).

Допоміжними речовинами є манітол.

Вигляд лікарського засобу Бендамустин Аккорд та вміст упаковки

Флакон із бурштинового скла типу I, закритий пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою відкидною кришкою.

Лікарський засіб Бендамустин Аккорд випускається в упаковках по 5, 10 або 20 флаконів, що містять 25 мг бендамустину гідрохлориду, і 1 або 5 флаконів, що містять 100 мг бендамустину гідрохлориду.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Відповідальна особа

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

вулиця Тасмова, будинок 7

Варшава, 02-677

(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa)

Виробник/імпортер

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

вул. Лутомерська 50

95-200 Паб'янице

(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Lutomińska 50 95-200 Pabianice)

Цей лікарський засіб дозволено до випуску на ринок у державах-членах Європейської економічної зони під такими назвами:

Назва держави-члена	Назва лікарського засобу
Австрія	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Чехія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Кіпр	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml
Данія	Bendamustinehydrochlorid Accord
Естонія	Bendamustine Accord
Франція	France BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Фінляндія	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml kuiva-aine välikonsentraatiksi infusionestettä varten, liuos
Греція	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml powder for concentrated solution for infusion
Іспанія	Bendamustina Accord 2.5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión
Нідерланди	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml poeder voor concentraat voor oplossing

Д. Погожескио Френс

Бей

	voor infusie
Ірландія	Bendamustine 25 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Ісландія	Bendamustine 100 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Литва	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Латвія	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Мальта	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Німеччина	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Норвегія	Bendamustine Accord
Польща	Bendamustine Accord
Португалія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pó para concentrado para solução para perfusão
Румунія	Bendamustina Accord 2,5 mg/ ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Словаччина	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášok na infúzny koncentrát
Словенія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášok na infúzny koncentrát
Швеція	Bendamustine Accord 2,5 mg/ ml pulver till koncentrat till infusions vätska, lösning
Угорщина	Bendamustine Accord 2,5mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Велика Британія	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ ml Powder for concentrate for solution for infusion
Італія	Bendamustina Accord

Цей листок-вкладиш востаннє був переглянутий у вересні 2021 року

(601224) Дата: 20/10/21

На друкований листок-вкладиш лікарського засобу також нанесені технічні позначки, логотип, фармкод.

Д. Положенко Зина

Бер

Наведена далі інформація призначена лише для медичних працівників:

Як і у разі всіх подібних цитотоксичних речовин, медичний персонал та лікарі повинні застосовувати суворіші, ніж зазвичай, запобіжні заходи, щоб лікарський засіб не спричинив ушкодження геному та пухлинні захворювання. Під час роботи з препаратом Бендамустин Аккорд слід уникати інгаляції (вдихання) лікарського засобу та його контакту зі шкірою та слизовими оболонками (одягати рукавички, захисний одяг і, за можливості, маску для обличчя!). Якщо будь-які частини тіла забруднені продуктом, ретельно промити їх водою з милом і промити очі 0,9% (ізотонічним) розчином натрію хлориду. За можливості рекомендується працювати в спеціальних захищених робочих місцях (під ламінарним потоком повітря), з робочою поверхнею, покритою одноразовим непроникним для рідини абсорбуючим папером. Забруднені вироби є цитостатичними відходами. Дотримуватися національних інструкцій щодо утилізації матеріалів із цитостатичними властивостями. Вагітним жінкам забороняється працювати з цитостатичними засобами.

Готовий до застосування розчин необхідно приготувати шляхом розчинення вмісту флакона Бендамустину Аккорд у воді для ін'єкцій лише таким чином:

1. Приготування концентрату

- Вміст одного флакону з продуктом Бендамустин Аккорд, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій струшуванням
- Вміст одного флакону з продуктом Бендамустин Аккорд, що містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 40 мл води для ін'єкцій струшуванням

2. Приготування розчину для інфузій.

Як тільки буде отримано прозорий розчин (зазвичай через 5-10 хвилин), загальну дозу Бендамустину Аккорд негайно розчиняють у 0,9 % (ізотонічному) розчині натрію хлориду до кінцевого об'єму приблизно 500 мл. Бендамустин Аккорд не можна розчиняти будь-якими іншими розчинами для інфузій або ін'єкцій. Бендамустин Аккорд не слід змішувати з іншими речовинами під час інфузії.

3. Спосіб застосування

Розчин слід вводити внутрішньовенно протягом 30-60 хвилин.

Флакони призначені для одноразового використання. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Випадкове введення препарату в тканину, що оточує кровonosну судину (екстравааскулярне введення), слід негайно припинити. Після короткочасного відсмоктування введеної рідини необхідно витягнути голку. Лікар охолодить місце позасудинної ін'єкції та попросить пацієнта підняти руку. Не встановлено, чи може введення додаткових лікарських засобів, таких як глюкокортикостероїди, мати однозначний позитивний ефект (дивитися пункт 4).

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Д. Коломеєва *Гриша*

Бег ¹¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Бендамустин Аккорд (Bendamustine Accord), 2,5 мг/мл, порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 флакон містить 25 мг бендамустину гідрохлориду (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату).

1 флакон містить 100 мг бендамустину гідрохлориду (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату).

1 мл концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду (у вигляді бендамустину гідрохлориду моногідрату), якщо було дотримано інструкцій з розчинення, наведених у розділі «Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження».

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі «Перелік допоміжних речовин»

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Білий мікрокристалічний порошок.

4. ДЕТАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1. Показання

Хронічний лімфолейкоз (в стадії В або С за класифікацією Біне) – як препарат першої лінії для лікування пацієнтів, яким не рекомендуються схеми хіміотерапії, що містять флударабін.

Індолентна неходжкінська лімфома повільного перебігу – як монотерапія для пацієнтів з прогресуванням під час або протягом 6-ти місяців після припинення лікування ритуксимабом або схемами, що містять ритуксимаб.

Множинна мієлома (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона) – як препарат першої лінії в схемі комбінованого лікування з преднізоном у пацієнтів старше 65-ти років, яким не можна провести аутологічну трансплантацію стовбурових клітин кісткового мозку і у яких наявність клінічно значущої нейропатії на момент встановлення діагнозу унеможлиблює лікування схемами, що містять талідомід або бортезоміб.

4.2. Дозування та спосіб застосування

Дозування

Хронічний лімфолейкоз (монотерапія)

Дозування бендамустину становить 100 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й та 2-й день, кожні 4 тижні до 6 разів.

Індолентні лімфоми повільного перебігу, резистентні до ритуксимабу (монотерапія)

Дозування бендамустину становить 120 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й та 2-й день, кожні 3 тижні не менше 6 разів.

Д. / Поповаєвська / Зринька

Бей

Множинна мієлома

Дозування бендамустину становить 120-150 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й та 2-й день, преднізон у дозі 60 мг/м² площі поверхні тіла, внутрішньовенно або перорально в 1 – 4 дні, кожні 4 тижні, не менше 3 разів.

Порушення функції печінки

Як свідчать фармакокінетичні дані, немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легким порушенням функції печінки (концентрація білірубину у сироватці < 1,2 мг/дл). Пацієнтам із помірним порушенням функції печінки (концентрація білірубину у сироватці 1,2 – 3,0 мг/дл) рекомендовано зниження дози на 30 %.

Немає даних щодо застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (концентрація білірубину у сироватці > 3,0 мг/дл) (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок

Як свідчать фармакокінетичні дані, немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 10 мл/хв. Досвід застосування препарату у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю обмежений.

Діти

Безпека та ефективність застосування бендамустину гідрохлориду у дітей не встановлені. Наявних на даний момент даних недостатньо для надання рекомендацій щодо дозування.

Пацієнти літнього віку

Немає доказів необхідності коригування дози для пацієнтів літнього віку (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин (див. розділ «Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження»). Застосування лікарського засобу здійснюють під наглядом лікаря з відповідною кваліфікацією та досвідом застосування цитостатичних препаратів.

Порушення функції кісткового мозку може призвести до посилення гематологічної токсичності хіміотерапії. Тому лікування не слід розпочинати, якщо кількість лейкоцитів і/або тромбоцитів менше 3000/мкл або 75000/мкл відповідно (див. розділ «Протипоказання»).

Лікування слід припинити або відкласти, якщо кількості лейкоцитів і/або тромбоцитів знизилися до рівня < 3000/мкл або < 75 000/мкл відповідно. Лікування можна відновити, після підвищення кількості лейкоцитів до рівня \geq 4000/мкл, а кількості тромбоцитів до рівня > 100 000/мкл.

Лейкоцитарний та тромбоцитарний надір спостерігається через 14-20 днів. Регенерація відбувається через 3-5 тижнів. Рекомендується ретельний моніторинг формули крові в інтервалах між прийомами доз (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи»).

У разі виникнення негематологічної токсичності дозу препарату слід зменшити, виходячи з найгірших ступенів загальних критеріїв токсичності, які спостерігалися в попередньому циклі лікування. У разі токсичності третього ступеня рекомендується зниження дози на 50%. У разі виникнення токсичності четвертого ступеня рекомендується перервати терапію. Якщо необхідне коригування дози, нову індивідуально розраховану знижену дозу слід застосовувати як у 1-й, так і у 2-й день модифікованого циклу лікування.

Д. Володарська

В. В.

Вказівки щодо відновлення та розведення лікарського засобу перед застосуванням дивитися в розділі «Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження».

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Період годування груддю.

Тяжке порушення функції печінки (концентрація білірубину у сироватці > 3,0 мг/дл).

Жовтяниця.

Тяжке порушення функції кісткового мозку та значні зміни в формулі крові (кількість лейкоцитів < 3000/мкл та/або тромбоцитів < 75 000/мкл).

Перенесена тяжка операція менш ніж за 30 днів до початку лікування.

Інфекції, особливо з лейкоцитопенією.

Вакцинація проти жовтої лихоманки.

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи

Мієлосупресія

У пацієнтів, які отримують бендамустину гідрохлорид, може виникнути пригнічення функції кісткового мозку. У разі настання мієлосупресії, спричиненої лікуванням, принаймні раз на тиждень слід контролювати кількість лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів та концентрацію гемоглобіну. Рекомендована кількість лейкоцитів і тромбоцитів перед початком наступного циклу лікування становить > 4000/мкл і > 100 000/мкл відповідно.

Інфекції

У пацієнтів, які приймали бендамустину гідрохлорид, спостерігалися тяжкі та смертельні інфекції, включаючи бактеріальні (сепсис, пневмонія) та опортуністичні інфекції, такі як пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci* (PJP), інфекція вітряної віспи та оперізуючий герпес (VZV) і цитомегаловірусна (CMV) інфекція. Лікування бендамустином може викликати тривалу лімфопенію (< 600/мкл) і зниження кількості (< 200/мкл) лімфоцитів Т CD4+ (лімфоцити Th) протягом принаймні 7 – 9 місяців після завершення лікування. Лімфопенія та зменшення кількості лімфоцитів CD4+ більш виражені, коли бендамустину гідрохлорид вводять разом з ритуксимабом. Пацієнти з лімфопенією та/або зниженням кількості лімфоцитів Т CD4+ після лікування бендамустином більш схильні до опортуністичних інфекцій. Якщо у пацієнта низький рівень клітин Т CD4+ (< 200/мкл), слід розглянути можливість профілактики пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* (англ. *Pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP*). Тому під час лікування бендамустином необхідно стежити, чи не спостерігаються у пацієнта ознаки або симптоми з боку дихальної системи. Пацієнтів слід проінструктувати негайно повідомляти про нові симптоми інфекції, включаючи лихоманку або симптоми з боку дихальної системи.

У разі появи ознак опортуністичної інфекції слід розглянути можливість припинення лікування бендамустином.

Реактивація гепатиту В

Після введення бендамустину у пацієнтів, які є хронічними носіями вірусу гепатиту В, може виникнути реактивація інфекції, яка в деяких випадках може бути летальною чи призводити до гострої печінкової недостатності. Перед початком лікування бендамустином пацієнту слід пройти дослідження на інфекцію HBV (гепатиту В). Якщо була діагностована інфекція HBV (у т.ч. активна форма захворювання), слід звернутися до гепатолога та спеціаліста з лікування інфекції HBV типу В. Носії HBV, які потребують лікування бендамустином, повинні перебувати під ретельним контролем під час лікування та протягом кількох місяців після нього для виявлення ознак і симптомів активної інфекції HBV типу В (див. розділ «Побічні реакції»).

Д. Коломєвич *Григор*

Вей³

Шкірні реакції

Повідомлялося про шкірні реакції, такі як висип, токсичні шкірні реакції та бульозні висипання. Повідомлялося про випадки синдрому Стівенса-Джонсона (англ. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), токсичного епідермального некролізу (англ. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) та медикаментозної висипки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які інколи мали летальний наслідок, у пацієнтів, які приймали бендамустину гідрохлорид. Лікуючий лікар повинен проінформувати пацієнтів про можливі побічні ефекти, а також про необхідність негайного звернення до лікаря при появі цих симптомів. Деякі з цих реакцій виникали у пацієнтів, коли бендамустину гідрохлорид застосовували в комбінації з іншими протипухлинними препаратами, тому точний зв'язок не встановлений. У разі якщо шкірні реакції все-таки виникають, вони можуть посилитися під час лікування. Якщо шкірні реакції посилюються, лікування слід відкласти або припинити. Лікування слід припинити у разі виникнення тяжких шкірних реакцій, які можуть бути пов'язані із застосуванням бендамустину гідрохлориду.

Порушення функції серця

Під час лікування бендамустином у пацієнтів із серцевою дисфункцією слід ретельно контролювати рівень калію в крові, а коли рівень калію знижується до $< 3,5$ мЕкв/л, слід вводити добавки калію та провести контрольне дослідження ЕКГ.

Під час лікування бендамустином повідомлялося про летальні випадки інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Необхідно ретельно контролювати пацієнтів з серцевими захворюваннями або захворюваннями серця в анамнезі.

Нудота, блювання

Для симптоматичного лікування нудоти та блювання можна використовувати протиблювотні засоби.

Синдром лізису пухлини

У клінічних дослідженнях бендамустину спостерігалися випадки синдрому лізису пухлини (англ. *tumour lysis syndrome*, TLS). Симптоми зазвичай розвиваються протягом 48 годин після прийому першої дози бендамустину та без відповідного лікування наслідків може розвинути гостра ниркова недостатність і наступити смерть пацієнта. Профілактичні заходи за необхідності такі, як: гідратація, ретельний моніторинг біологічних параметрів крові, особливо рівня калію і сечової кислоти; перед лікуванням також можна розглянути питання про прийом лікарських засобів, що знижують сечову кислоту (алопуринол і расбуриказ). Були повідомлення про декілька випадків синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу при одночасному застосуванні бендамустину та алопуринолу.

Анафілактичні реакції

Під час інфузії бендамустину гідрохлориду часто спостерігалися анафілактичні реакції у клінічних випробуваннях. Симптоми зазвичай легкі та включають лихоманку, озноб, свербіж і висип. У поодиноких випадках виникали тяжкі анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Після першого циклу лікування у пацієнта слід запитати про симптоми, які вказують на реакцію, пов'язану з прийомом препарату. Для пацієнтів, у яких спостерігалися реакції, пов'язані з інфузією під час попередніх циклів, слід розглянути можливість застосування антигістамінних препаратів, жарознижувальних засобів, глюкокортикостероїдів для попередження тяжких анафілактичних реакцій під час наступних циклів лікування. У пацієнтів, у яких спостерігалися алергічні реакції третього ступеня або тяжчі, лікування зазвичай не продовжували.

Контрацепція

Бендамустину гідрохлорид є тератогенним і мутагенним препаратом. Жінки не повинні вагітніти під час лікування. Чоловікам не слід займатися репродуктивною діяльністю під час лікування та протягом 6-ти місяців після його закінчення. Перед початком лікування бендамустином гідрохлориду їм також слід отримати консультацію щодо можливості збереження сперми через ризик необоротного безпліддя, спричиненого застосуванням препарату.

Д. Голоженко

Бей

Екстравазація

Якщо відбувається екстравазуальне введення, інфузію слід негайно припинити та вийняти голку після короткої аспірації. Потім охолодити місце екстравазації препарату. Також рекомендується піднімати верхню кінцівку. Додаткове лікування, таке як призначення глюкокортикоїдів, не приносить явної користі.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії *in vivo* не проводилися.

При застосуванні бендамустину в комбінації з міслосупресивними препаратами можливе посилення дії цього препарату та/або супутніх препаратів на кістковий мозок. Будь-який вид лікування, що погіршує загальний стан пацієнта або пригнічує кістковий мозок, може посилити токсичність бендамустину.

Одночасне застосування бендамустину з циклоспорином або такролімусом може призвести до надмірного імуносупресивного ефекту з ризиком розвитку лімфопроліферації.

Цитостатичні препарати можуть знижувати здатність виробляти антитіла після введення живих вірусних вакцин і підвищувати ризик смертельних інфекцій. Ризик збільшується у пацієнтів, імунна система яких ослаблена у зв'язку з основним захворюванням.

Бендамустин метаболізується за участю ізоферменту 1A2 цитохрому P450 (CYP). Таким чином, існує можливість взаємодії з інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін, ципрофлоксацин, ацикловір та циметидин.

Діти та підлітки

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

4.6. Вплив на фертильність, вагітність та лактаціюВагітність

Недостатньо даних щодо застосування бендамустину у вагітних жінок.

У доклінічних дослідженнях бендамустину гідрохлорид продемонстрував ембріо/фетальну, тератогенну та генотоксичну дію (див. розділ «Доклінічні дані»). Бендамустин не слід застосовувати вагітним жінкам, якщо в цьому немає крайньої необхідності. Жінку слід повідомити про існуючий ризик для плоду. Якщо лікування бендамустином необхідне під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому цього препарату, її слід попередити про ризик для ненародженої дитини і залишити під пильним медичним наглядом. Необхідно розглянути питання щодо консультації генетика.

Репродуктивна здатність

Жінкам дітородного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції як до, так і під час лікування бендамустином.

Пацієнти чоловічої статі, які отримують бендамустин, не повинні намагатися зачати дитину під час лікування та протягом 6-ти місяців після припинення лікування. Пацієнту слід порадити зібрати та зберегти сперму перед початком лікування, оскільки бендамустин може спричинити необоротне безпліддя.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виводиться бендамустин з молоком людини, тому він протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Під час лікування препаратом Бендамустин Аккорд слід припинити годування груддю.

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Д. Положенська

5

Препарат Бендамустин Аккорд істотно впливає на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Під час лікування Бендамустином Аккорд повідомлялося про такі симптоми, як: атаксія, периферична нейропатія та сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити щодо необхідності утриматися від виконання потенційно небезпечних завдань, таких як керування транспортними засобами або робота з механізмами, якщо вони відчувають такі симптоми.

4.8. Побічні реакції

Найпоширенішими побічними реакціями бендамустину гідрохлориду є гематологічні порушення (лейкопенія, тромбоцитопенія), дерматологічна токсичність (реакції гіперчутливості), загальні порушення (лихоманка), порушення з боку шлунка та кишківника (нудота, блювання).

Дані про побічні реакції, пов'язані з бендамустином гідрохлориду, представлені в таблиці нижче.

Таблиця 1. Побічні реакції у пацієнтів, які отримували бендамустину гідрохлорид.

Класифікація систем і органів	Дуже часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 до <1/10)	Нечасто (≥1/1000 до <1/100)	Рідко (≥1/10 000 до <1/1000)	Дуже рідко (<1/10 000)	Частота невідома (не може бути визначена на підставі наявних даних)
Запалення та паразитарні інфекції	запалення (НОК*), включно опортуністичні інфекції (наприклад, вірус оперізуючого лишая, цитомегаловірус, вірус гепатиту В)		запалення легень, спричинене <i>Pneumocys tis jiroveci</i>	сепсис	первинна атипова пневмонія	
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включно кісти і поліпи)		синдром лізису пухлини	мієлодисплас-тичний синдром, гострий лейкоз			
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	лейкопенія (НОК)*, тромбоцитопенія, лімфопенія	крововилив, анемія, нейтропенія	панцитопенія	порушення функції кісткового мозку	гемоліз	
Розлади з боку імунної системи		реакції підвищеної чутливості (НОК)*		анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція	анафілактичний шок	
Розлади з боку нервової системи	головний біль	безсоння, запаморочення		сонливість, афонія	порушення смаку, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, антихолінергічний синдром, неврологічні розлади, атаксія, енцефаліт	
Розлади з боку серця		порушення роботи серця, такі як пальпітація,	Перикардіаль-ний випіт, інфаркт міокарда,		тахікардія	миготлива аритмія

Dr. Y. P. Kozhushko

Dr. P. P. P.

		стенокардія, аритмія	серцева недостатність			
Судинні розлади		артеріальна гіпотонія, артеріальна гіпертонія		гостра недостатність кровообігу	запалення вен	
Розлади з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння		дисфункція легень			фіброз легень	альвеолярний крововилив
Розлади з боку шлунку і кишечника	нудота, блювання	діарея, закріп, запалення ротової порожнини			геморагічне запалення, кровотеча травного тракту	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		алопеція, шкірні розлади (НОК)*, кропив'янка		еритема, запалення шкіри, свербіж, макуло-папульозний висип, підвищена пітливість		синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментомний висип з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)*
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		припинення менструації			безпліддя	
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів						ниркова недостатність
Розлади з боку печінки та жовчних шляхів						печінкова недостатність
Загальні розлади та реакції у місці введення	запалення слизових оболонок, слабкість, лихоманка	біль, озноб, зневоднення, анорексія			поліорганна недостатність	
Лабораторні показники	низький рівень гемоглобіну, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня сечовини	підвищення показників АСТ/АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину, гіпокаліємія				

*НОК - неописані в іншій категорії
 (* = комбінована терапія з ритуксимабом)

Опис окремих побічних ефектів

Повідомляли про настання некрозу після випадкового екстравазулярного введення, синдром лізису пухлини та анафілаксію.

Д. Воложеско Гриня

Без

Пацієнти, які застосовують алкілюючі засоби (включаючи бендамустин), мають підвищений ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та гострого мієлоїдного лейкозу. Розвиток вторинного новоутворення може статися навіть через кілька років після закінчення хіміотерапії.

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти

Після випуску лікарського засобу на ринок важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дозволить продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні ефекти через Відділ моніторингу підозрюваних побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава

(Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні ефекти також можна повідомити власнику реєстраційного посвідчення.

4.9. Передозування

При введенні у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні три тижні максимальна переносима доза бендамустину становила 280 мг/м² площі поверхні тіла. Кардіологічні побічні явища ступеня 2 згідно з СТС з відповідними ішемічними змінами на ЕКГ вважалися дозозлімітуючими.

В іншому дослідженні, де бендамустину гідрохлорид вводили протягом 30 хвилин у дні 1 і 2 кожні три тижні, максимальна переносима доза становила 180 мг/м² площі поверхні тіла.

Токсичністю, що обмежує дозу, була тромбоцитопенія ступеня 4. Побічні кардіологічні ефекти не вплинули на дозування препарату в цьому дослідженні.

Лікування у разі передозування

Специфічного антидоту немає. Ефективними заходами для зменшення гематологічних побічних ефектів можуть бути: трансплантація кісткового мозку, переливання продуктів крові (тромбоцитарна маса, концентрат еритроцитів) або введення гемопоетичних факторів росту. Бендамустину гідрохлорид та його метаболіти виводяться з організму шляхом діалізу лише в обмеженій мірі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, алкілюючі сполуки, код АТХ: L01A A09.

Бендамустину гідрохлорид – це алкілююча протипухлинна речовина з унікальними властивостями. Протипухлинна та цитотоксична активність бендамустину зумовлена насамперед утворенням одностаничних та подвійних дволанцюгових фрагментів ДНК шляхом алкілювання. В результаті порушується функція матриці ДНК, синтез і відновлення ДНК.

Протипухлинну ефективність бендамустину гідрохлориду було доведено в ряді досліджень *in vitro* з використанням різних клітинних ліній пухлин людини (рак молочної залози, дрібноклітинний і дрібноклітинний рак легенів, рак яєчників і різні лейкоми), а також у дослідженнях *in vivo* на різних експериментальних моделях пухлин з пухлинами мишачого та шурячого походження та людини (меланома, рак молочної залози, саркома, лімфома, лейкоми та дрібноклітинний рак легенів).

Dr. J. Polowinski

[Signature]

У дослідженнях з клітинними лініями пухлин людини бендамустину гідрохлорид продемонстрував активність, відмінну від активності інших алкілюючих агентів. Не виявлено перехресної резистентності або виявлено лише незначну перехресну резистентність до цієї сполуки у клітинних лініях пухлин людини, що демонструють різні механізми резистентності, принаймні частково, через відносно тривалу взаємодію з ДНК. Крім того, клінічні випробування показали відсутність повної перехресної резистентності між бендамустином і антрациклінами, алкілюючими агентами або ритуксимабом. Однак кількість оцінених пацієнтів у дослідженнях була невеликою.

Хронічний лімфолейкоз

Показання до застосування при хронічному лімфолейкозі ґрунтуються на результатах одного відкритого дослідження, у якому порівнювали бендамустин з хлорамбуцилом. У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні взяли участь 319 раніше нелікованих пацієнтів із хронічним лімфолейкозом в стадії В або С за класифікацією Біне. Бендамустин (БЕН) використовували в першій лінії лікування в дозі 100 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно на 1-й і 2-й дні. Хлорамбуцил (ХЛБ) вводили в дозі 0,8 мг/кг у дні 1 і 15. В обох порівнюваних групах пацієнти отримували 6 циклів лікування. Пацієнти отримували алопуринол, щоб уникнути синдрому лізису пухлини. Медіана часу виживання до прогресування захворювання була значно довшою у пацієнтів, які отримували бендамустин, порівняно з пацієнтами, які отримували хлорамбуцил (21,5 проти 8,3 місяців, $p < 0,0001$ під час останнього спостереження). Загальна виживаність статистично не відрізнялася (медіана не була досягнута). Медіана часу тривання ремісії становила 19 місяців після застосування БЕН і 6 місяців після лікування ХЛБ ($p < 0,0001$). При оцінюванні безпеки в обох групах лікування не було виявлено будь-яких підозрюваних побічних ефектів з точки зору характеристик і частоти. Зниження дози в групі БЕН було досягнуто у 34% пацієнтів. Лікування було припинено у 3,9% пацієнтів через реакцію гіперчутливості.

Індолентна неходжкінська лімфома

Показання до застосування бендамустину в лікуванні індолентної неходжкінської лімфоми ґрунтуються на результатах двох неконтрольованих досліджень фази II. У найголовнішому проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні бендамустину гідрохлорид використовувався як монотерапія у 100 пацієнтів з індолентною В-клітинною неходжкінською лімфомою, які були резистентними до монотерапії ритуксимабом або комбінованої терапії. Медіана кількості попередніх ліній хіміотерапії або біологічної терапії становила три. Медіана курсів попередньої лінії хіміотерапії з ритуксимабом становила два. Повідомлялося, що після попереднього лікування у пацієнтів не було відповіді на ритуксимаб або прогресування пухлини протягом 6-ти місяців після закінчення лікування. Бендамустину гідрохлорид вводили внутрішньовенно в дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й та 2-й дні за схемою, запланованою щонайменше на 6 циклів. Тривалість лікування залежала від відповіді (заплановано 6 циклів). Загальний рівень відповідей склав 75%, включаючи 17% повних і 58% часткових відповідей. Медіана тривалості ремісії становила 40 тижнів. Доза та схема застосування бендамустину загалом добре переносилися.

Показання також ґрунтуються на іншому проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні за участю 77-ми пацієнтів. Досліджувана популяція була більш гетерогенною і включала пацієнтів з індолентною неходжкінською В-клітинною лімфомою з повільним перебігом або після трансформації у дуже злоякісній формі, з резистентністю до ритуксимабу, який застосовують як монотерапію або як частину комбінованої терапії. Після попереднього лікування ритуксимабом у пацієнтів встановлено відсутність відповіді або прогресування новоутворення протягом 6 місяців, або побічні реакції на лікування ритуксимабом. Медіана кількості попередніх ліній хіміотерапії або біологічної терапії становила три. Медіана кількості попередніх ліній хіміотерапії з ритуксимабом становила дві. Загальний рівень відповіді становив 76%, із середньою тривалістю ремісії 5 місяців (29 [95% CI 22,1, 43,1] тижнів).

Множинна мієлома

У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні взяли участь

Д. Коломасько Зина

Бей⁹

131 пацієнтів із прогресуючою множинною мієломою (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона). Лікування першої лінії бендамустином гідрохлориду у комбінації з преднізоном (BP) порівнюване з лікуванням мелфаланом і преднізоном (MP). Толерантність в обох групах дослідження відповідала відомому профілю безпеки відповідних лікарських засобів зі значним зниженням дози в групі BP. Бендамустину гідрохлорид вводили внутрішньовенно в дозі 150 мг/м² площі поверхні тіла в 1 і 2 дні, також вводили мелфалан внутрішньовенно в дозі 15 мг/м² площі поверхні тіла на 1 день. Кожен препарат використовувався в комбінації з преднізоном. Тривалість лікування залежала від відповіді, в середньому застосовувалося 6,8 циклів бендамустину та 8,7 циклів мелфалану.

Пацієнти, які отримували лікування за схемою BP, мали значно довшу медіану часу виживаності без прогресування захворювання, аніж пацієнти, які отримували схему лікування MP (15 [95% CI 12-21] проти 12 [95% CI 10-14] місяців, $p = 0,0566$). Середній час до неефективності лікування становив 14 місяців у групі BP та 9 місяців у групі MP. Час тривалості ремісії становив 18 місяців після лікування схемою BP та 12 місяців після лікування схемою MP. Не було встановлено суттєвих відмінностей стосовно загального часу виживаності (35 місяців у групі BP проти 33 місяців у групі MP). Переносимість лікування в обох групах була хорошою та відповідала відомим параметрам безпеки використовуваних лікарських засобів, зі значно більш частим зниженням дози в групі BP.

5.2. Фармакокінетичні властивості

Розподіл

Період напіввиведення у фазі елімінації $t_{1/2\beta}$ після 30 хвилин внутрішньовенної інфузії у дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла, оцінений у 12-ти пацієнтів, становив 28,2 хвилини.

Після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії центральний об'єм розподілу становив 19,3 л.

При рівноважних концентраціях після болюсної внутрішньовенної ін'єкції об'єм розподілу становив 15,8-20,5.

Понад 95 % речовини зв'язується з білками плазми (переважно з альбуміном).

Метаболізм

Першим етапом метаболізму бендамустину є гідроліз до моногідрокси- та дигідроксибендамустину. N-десметилбендамустин і гамма-гідроксибендамустин утворюються шляхом метаболізму в печінці за участю ізоферменту 1A2 цитохрому P450 (CYP). Інший важливий шлях метаболізму бендамустину включає кон'югацію з глутатіоном.

В умовах *in vitro* бендамустин не пригнічує активність ізоензимів CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 і CYP 3A4.

Елімінація

Середній загальний кліренс бендамустину з організму після введення 120 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії 12-ти пацієнтам становив 639,4 мл/хв. Приблизно 20 % введеної дози виводилося із сечею протягом 24-х годин. Метаболіти сортуються за виділенням із сечею таким чином: моногідроксибендамустин > бендамустин > дигідроксибендамустин > окислений метаболіт > N-десметилбендамустин. В основному всі поляризовані метаболіти виводяться з жовчю.

Порушення функції печінки

Не спостерігалось змін фармакокінетичних параметрів препарату у пацієнтів із 30-70% ураженням пухлиною/метаастазами та незначною печінковою недостатністю (концентрація білірубину у сироватці <1,2 мг/дл). Не виявлено суттєвих різниць у C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, об'ємі розподілу та кліренсі порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок. AUC і загальний кліренс бендамустину в організмі обернено корелюють з рівнем білірубину в сироватці крові.

Порушення функції нирок

У пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв, включаючи пацієнтів, які перебувають на діалізі, не спостерігалось істотних різниць у C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, об'ємі розподілу та кліренсі порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок.

Д. Юшовецько

Бей 10

Пацієнти похилого віку

У фармакокінетичних дослідженнях брали участь пацієнти віком до 84-х років. Похилий вік не впливає на фармакокінетику бендамустину.

5.3. Доклінічні дані безпеки

Побічні реакції, які не спостерігалися в клінічних дослідженнях, але виявлені в дослідженнях на тваринах після впливу доз препарату, подібні до клінічно значущих доз, потенційно релевантних для клінічного застосування, були такі: у гістологічних дослідженнях на собаках виявлено макроскопічно видимою гіперемію слизової оболонки та крововилив у шлунково-кишковому тракті. Під час мікроскопічних досліджень виявлено великі ураження лімфоїдної тканини, що вказує на імуносупресію, тубулярні зміни в нирках і яєчках, атрофічні, некротичні зміни в епітелії передміхурової залози. Дослідження на тваринах показали, що бендамустин є ембріотоксичним і тератогенним.

Бендамустин індукує хромосомні аберації та є мутагенним у дослідженнях як *in vivo*, так і *in vitro*. Тривалі дослідження на самицях мишей показали, що бендамустин є канцерогенним.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1. Перелік допоміжних речовин

Манітол

6.2. Фармацевтична несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені в пункті 6.6.

6.3. Термін придатності

3 роки

Порошок слід розчинити одразу після відкриття флакона.

Після розчинення концентрат слід негайно розвести 0,9 % розчином натрію хлориду.

Розчин для інфузій

Хімічна та фізична стабільність після розчинення та розведення була продемонстрована протягом 3,5 годин при температурі 25°C і упродовж 2-х днів при температурі 2°C – 8°C у поліетиленових пакетах.

З мікробіологічної точки зору розчин слід використати негайно. Якщо розчин не буде використаний негайно, відповідальність за тривалість та умови зберігання несе користувач.

6.4. Особливі застереження при зберіганні

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати флакон в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Умови зберігання відновленого або розведеного лікарського засобу дивитися у пункті 6.3.

6.5. Вид і вміст упаковки

Флакон з бурштинового скла I типу ємністю 10 мл або 50 мл, закритий пробкою з бромбутилової гуми, з алюмінієвою відкидною кришкою.

Д. Головова

Бей

Флакони ємністю 10 мл містять 25 мг бендамустину гідрохлориду і упаковані в упаковки по 5, 10 і 20 штук.

Флакони ємністю 50 мл містять 100 мг бендамустину гідрохлориду та упаковані в упаковки по 1 і 5 шт.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження

Під час приготування препарату Бендамустин Аккорд слід уникати його вдихання, контакту зі шкірою та слизовими оболонками (вдягати рукавички та захисний одяг!). Забруднені частини тіла ретельно вимити водою з милом, очі промити фізіологічним розчином.

Якщо є можливість, рекомендується працювати на спеціально закріпленому столі (під ламінарним потоком повітря), покритому непроникною для рідини абсорбуючою одноразовою плівкою. Вагітним працівницям не можна допускати контакту з цитостатиками.

Порошок для концентрату для розчину для інфузій слід розчинити у воді для ін'єкцій, розвести 9 мг/мл (0,9%) розчином натрію хлориду для ін'єкцій і потім вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії. Використовувати асептичні техніки.

1. Відновлення

Розчинити вміст кожного флакону продукту Бендамустин Аккорд, який містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, в 10 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.

Розчинити вміст кожного флакону бендамустину, який містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, у 40 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.

Відновлений концентрат містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду в 1 мл і є прозорим безбарвним розчином.

2. Розведення

Як тільки буде отримано прозорий розчин (зазвичай через 5-10 хвилин), розвести загальну дозу Бендамустину Аккорд 0,9 % розчином натрію хлориду до кінцевого об'єму приблизно 500 мл.

Бендамустин Аккорд можна розводити виключно 0,9 % розчином натрію хлориду. Будь-який інший розчин для ін'єкцій не можна використовувати для цієї мети.

3. Введення

Продукт Бендамустин Аккорд вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Флакони призначені виключно для одноразового використання. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СУБ'ЄКТ, ЯКИЙ МАЄ ДОЗВІЛ НА ВИПУСК НА РИНОК

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вулиця Тасмова, будинок 7
Варшава, 02-677
(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa)

Д. Положенська

Григор

Берг 12

8. НОМЕР ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК

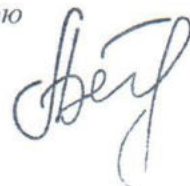
22166

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК І ДАТА ПОДОВЖЕННЯ ДОЗВОЛУ

Дата видачі першого дозволу на випуск на ринок: 05.11.2014 р.
Дата останнього подовження дозволу:

10. ДАТА ЗАТВЕРДЖЕННЯ АБО ЧАСТКОВОЇ ЗМІНИ ТЕКСТУ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



Д (Положевичко Грина)

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bendamustine Accord, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).

1 fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).

1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego) jeśli zastosowano się do wskazań dotyczących rekonstytucji, opisanych w punkcie 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, mikrokrystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.

Szpiczak mnogi

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 – 150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie, co najmniej 3 razy.

Zaburzenie czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl).

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dostępne dane nie są wystarczające do wydania zalecenia dotyczącego dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6). Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

[Handwritten signature]

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Okres karmienia piersią.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).

Żółtaczką.

Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr].

Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.

Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio >4000/μl i >100 000/μl.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc) i zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię (<600/μl) oraz zmniejszenie liczby (<200/μl) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, gdy chlorowodorek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+ po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/μl), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Dlatego w trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W przypadku pojawienia się oznak zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodoru bendamustyny.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)

Po wdrożeniu leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyny chlorowodorkiem, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8).

Odczyny skórne

Odnotowano występowanie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwyty pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustynę chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których bendamustynę chlorowodorek podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać leczenie należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o prawdopodobnym związku z podaniem bendamustyny chlorowodoru leczenie należy przerwać.

Zaburzenia pracy serca

W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG. Zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi w przeszłości chorobami serca należy ściśle monitorować.

Nudności, wymioty

Można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem bendamustyny obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny, i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburiykaza). Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.

Odczyny anafilaktyczne

Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodoru obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano odczyny związane z wlewnym w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, glikokortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane.

Antykoncepcja

Bendamustyna chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

Jeśli dojdzie do pozanacyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas podawania bendamustyny w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu leczniczego i (lub) równocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność bendamustyny.

Jednoczesne stosowanie bendamustyny z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne obarczone ryzykiem wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie zdolności wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywy materiał wirusowy i zwiększenie ryzyka zakażeń prowadzących do śmierci. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest upośledzona w związku z chorobą podstawową.

Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Istnieje zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir i cymetydyna.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych, bendamustyny chlorowodorek wykazywał działanie embrio-/fetoletalne, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Bendamustyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie bendamustyną jest konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna być poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

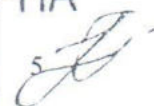
Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną.

Mężczyźni leczeni bendamustyną nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy doradzić pacjentowi pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez bendamustynę nieodwracalnej bezpłodności.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Karmienie piersią

Nie ustalono czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia produktem Bendamustine Accord.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Bendamustine Accord wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia produktem Bendamustine Accord odnotowano objawy takie jak: ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8).

Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania czynności takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługa maszyn, jeśli wystąpią u niego opisane objawy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane bendamustyny chlorowodoru to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych związanych z bendamustyną chlorowodorkiem.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK*, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		zapalenia płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka			

КОПІЯ ВІРНА

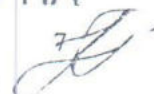
Положаєнко І.І.



torbiele i polipy)			szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK*, trombocytopenia, limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości NOK*		reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna, anafilaktyczna,	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna, zawroty głowy		senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysięk do osierdzia zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca		tachykardia,	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			włóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok do pecherzyków w płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd,		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



				wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		martwicze oddzielenie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowym i (DRESS)*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

*NOK – nieopisane w innej kategorii
 (* = terapia skojarzona z rytuksymabem)

Opis wybranych działań niepożądanych

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespołu lizy guza oraz anafilaksji.

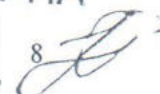
U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 8



Al. Jerozolimskie 181C
 02-222 Warszawa
 tel.: + 48 22 49 21 301
 faks: + 48 22 49 21 309
 strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
 Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m² pc. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwinnymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m² pc. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoiste antidotum nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Bendamustyny chlorowodorek i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące
 kod ATC: L01A A09.

Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

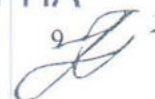
Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

Przewlekła białaczka limfocytowa

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Wskazanie do zastosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Bendamustyna (BEN) w leczeniu pierwszego rzutu stosowana była w dawce 100 mg/m² pc. dożylnie, w dniach 1. i 2. Chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. W obu porównywanych ramionach chorzy otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopuryinol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu lizy guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych leczonych bendamustyną w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (21,5 vs 8,3 miesiące, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wyniosła 19 miesięcy po stosowaniu BEN i 6 miesięcy po leczeniu CLB ($p < 0,0001$). W ocenie bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono jakichkolwiek działań niepożądanych niespodziewanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. Redukcję dawki w grupie BEN dokonano u 34% pacjentów. Leczenie przerwano u 3,9% pacjentów z powodu reakcji nadwrażliwości.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte jest na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, chlorowoderek bendamustyny stosowano w monoterapii u 100 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wyniosła trzy. Mediana kursów wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wyniosła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Bendamustyny chlorowoderek podawano dożylnie w dawce 120 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych i 58% – częściowych. Mediana czasu trwania remisji wyniosła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyny była na ogół dobra.

Wskazanie jest również oparte na innym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu z udziałem 77 pacjentów. Populacja badana była bardziej heterogenna i obejmowała chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu lub po transformacji w postaci bardziej złośliwej, z opornością na rytuksymab podawany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Po uprzednim leczeniu rytuksymabem u chorych stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wyniosła trzy. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wyniosła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, ze średnim czasem trwania remisji 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 chorych na zaawansowaną postać szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszej linii chlorowodorkiem bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Tolerancja w obu ramionach badania była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa odpowiednich produktów leczniczych ze znacznym zmniejszeniem dawki w ramieniu BP. Bendamustyny chlorowoderek podawano dożylnie w dawce 150 mg/m² pc. w dniach 1. i 2., melfalan także podawano dożylnie w dawce 15 mg/m² pc. w 1. dniu. Każdy z leków stosowano w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależny był od odpowiedzi, podano średnio 6,8 cykli bendamustyny i 8,7 cykli melfalanu.

U pacjentów leczonych według schematu BP stwierdzono istotnie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych według schematu MP (15 [95%CI 12-21] vs. 12 [95%CI 10-14] miesięcy, $p=0,0566$). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 14 miesięcy w grupie leczonej według schematu BP i 9 miesięcy w grupie leczonej według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia (35 miesięcy w grupie BP vs. 33 miesięcy w grupie MP). Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra i zgodna ze znanymi parametrami bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy znacząco częstszej redukcji dawki w grupie BP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2\beta}$ po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m² powierzchni ciała oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty.

Po podaniu 30-minutowego wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l.

W warunkach stanu równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5.

Ponad 95% substancji występuje w postaci związanej z białkami osocza (przede wszystkim z albuminami).

Metabolizm

Pierwszym etapem metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-desmetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inna ważna droga metabolizmu bendamustyny obejmuje sprzęganie z glutationem.

W warunkach *in vitro* bendamustyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4.

Eliminacja

Średni całkowity klirens bendamustyny po podaniu leku 12 osobom dawki 120 mg/m² powierzchni ciała w 30 minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalano się z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano następująco według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim spolaryzowane metabolity.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z nieznaczną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

Zaburzenie czynności nerek

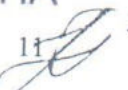
U pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min, w tym pacjentów dializowanych, nie obserwowano istotnych różnic C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które stwierdzono w badaniach na zwierzętach po ekspozycji na dawki leku podobne do dawek stosowanych klinicznie, o potencjalnie istotnym znaczeniu dla stosowania klinicznego, były następujące: w badaniach histologicznych na psach stwierdzono widoczne makroskopowo przekrwienie śluzówki i krwotoki w przewodzie pokarmowym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono rozległe zmiany tkanki limfatycznej wskazujące na immunosupresję, zmiany cewkowe w obrębie nerek i jąder oraz zanikowe, martwicze zmiany nabłonka gruczołu krokowego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna działa embriotoksycznie i teratogennie.

Bendamustyna indukuje aberracje chromosomalne i wykazuje właściwości mutagenne w badaniach zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Długotrwałe badania na samicach myszy wykazały, że bendamustyna ma działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

Po rekonstrukcji koncentrat należy natychmiast rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu.

Roztwór do infuzji

Udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu po rekonstrukcji i rozcieńczeniu przez 3.5 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia czytelności mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 10 ml lub 50 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Fiolki 10 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 5, 10 i 20 fiolek.

КОПІЯ ВІРНА
12
Положаєнко І.І. 

Fiolki 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 1 i 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania produktu Bendamustine Accord należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą i kontaktu z błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone lekiem części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, oczy przemyć roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) przykrytym nieprzepuszczalną dla płynów, absorpcyjną, jednorazową folią. Personel w ciąży nie może zostać dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie podać we wlewie dożylnym. Należy stosować techniki aseptyczne.

1. Rekonstytucja

Rozpuścić zawartość każdej fiołki produktu Bendamustine Accord zawierającej 25 mg bendamustyny chlorowodoru w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuścić zawartość każdej fiołki produktu Bendamustine Accord zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodoru w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuszczony koncentrat zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru w 1 ml i ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu.

2. Rozcieńczanie

Bezpośrednio po uzyskaniu klarownego roztworu (na ogół po 5–10 minutach) rozcieńczyć całkowitą dawkę produktu Bendamustine Accord 0,9% roztworem chlorku sodu do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt Bendamustine Accord można rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu. Nie wolno używać do tego celu jakiegokolwiek innego roztworu do wstrzykiwań.

3. Podanie

Produkt Bendamustine Accord podaje się we wlewie dożylnym przez 30–60 min.


Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22166

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

14
