

Штрих-код
Бендамустин Аккорд, 2,5 мг/мл
Аккорд
10 1940 6 6031325
Аккорд

UA/21363/01/01
big 17.07.2026

120

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

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

Бендамустину гідрохлорид

Назва лікарського засобу – Бендамустин Аккорд, порошок для концентрату для розчину для інфузій, 2,5 мг/мл, але надалі в цьому листку-вкладишу використовується назва «Бендамустин Аккорд».

Необхідно уважно прочитати цей листок-вкладиш перед застосуванням препарату, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш, щоб у разі потреби прочитати його знову.
- У разі виникнення будь-яких запитань зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений конкретній особі. Не можна передавати його іншим особам.
- Лікарський засіб може зашкодити іншій людині, навіть якщо симптоми її захворювання такі самі.
- Якщо у пацієнта виникнуть будь-які побічні реакції, в тому числі й ті, що не зазначені в цьому листі-вкладиші, повідомте про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Див. розділ 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке препарат «Бендамустин Аккорд» і для чого його застосовують
2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд»
3. Як застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати препарат «Бендамустин Аккорд»
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат «Бендамустин Аккорд» і для чого його застосовують

Бендамустин Аккорд – це лікарський засіб, який застосовується для лікування певних онкологічних захворювань (цитотоксичний препарат).

Бендамустин Аккорд застосовують як монотерапію (як єдиний препарат) або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування таких онкологічних захворювань:

- хронічного лімфоцитарного лейкозу у випадках, коли хіміотерапія за схемами, що містять флударабін, не є доцільною;
- неходжкінських лімфом, які не відповідали або занадто короткий час відповідали на попереднє лікування ритуксимабом;
- множинної мієломи у випадках, коли хіміотерапія за схемами, що містять талідомід або бортезоміб, не є доцільною.

2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд»

Коли не застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»

- якщо у пацієнта є алергія на бендамустину гідрохлорид або будь-який інший компонент цього препарату (перелічені в розділі 6);

Головковська Ірина І.

- у період годування груддю; якщо застосування препарату «Бендамустин Аккорд» є абсолютно необхідним у цей період, годування груддю необхідно припинити (див. розділи «Особливості застосування» та «Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність»);
- якщо у пацієнта виявлено тяжкі порушення функції печінки (пошкодження функціональних клітин печінки);
- якщо у пацієнта спостерігається пожовтіння шкіри або склер очей, спричинене порушенням функції печінки або патологічними змінами в крові (жовтяниця);
- якщо у пацієнта наявне тяжке пригнічення функції кісткового мозку (мієлосупресія) та суттєві зміни кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові;
- якщо пацієнт переніс серйозне хірургічне втручання протягом 30 днів до початку лікування;
- якщо у пацієнта є інфекція, особливо така, що супроводжується зниженням кількості лейкоцитів (лейкопенія);
- якщо пацієнт був вакцинований проти жовтої лихоманки.

Застереження та запобіжні заходи

Перед початком застосування препарату «Бендамустин Аккорд» необхідно проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медичною сестрою:

- у випадку зниження здатності кісткового мозку виробляти клітини крові. Лікар перевірятиме кількість лейкоцитів та тромбоцитів перед початком лікування препаратом «Бендамустин Аккорд», перед кожним наступним циклом введення препарату, а також під час перерв між курсами лікування;
- у випадку виникнення інфекції. Необхідно негайно звернутися до лікаря при появі будь-яких ознак інфекції, включаючи гарячку та симптоми з боку легень;
- у випадку появи змін на шкірі під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд». Ці ураження можуть посилюватися;
- якщо з'являється болісне, червоне або фіолетове висипання, яке поширюється, з утворенням пухирів та / або іншими ураженнями слизових оболонок (наприклад, у ротовій порожнині та на губах), особливо якщо раніше у пацієнта спостерігалися підвищена чутливість до світла, інфекції дихальних шляхів (наприклад, бронхіт) та / або гарячка;
- у випадку виникнення супутніх захворювань серця (наприклад, інфаркту міокарда, болю в грудній клітці, тяжких порушень серцевого ритму);
- у випадку виникнення болю, появи крові в сечі або зниження діурезу. При розгорнутих стадіях захворювання продукти розпаду відмерлих пухлинних клітин можуть виводитися з організму із затримкою. Таке явище називається синдромом лізису пухлини та може призвести до ниркової недостатності та порушень роботи серця протягом 48 годин після введення першої дози препарату «Бендамустин Аккорд». Лікар має переконатися, що організм пацієнта отримує достатньо рідини, а також може призначити інші лікарські засоби для запобігання цьому явищу;
- у випадку виникнення тяжких алергічних реакцій або реакцій гіперчутливості. Необхідно ретельно спостерігати за місцем введення препарату після першого циклу лікування;
- необхідно негайно повідомити лікаря, якщо в будь-який момент під час або після завершення лікування ви помітите наступні симптоми: втрата пам'яті, порушення мислення, труднощі при ходьбі або втрата зору – вони можуть бути спричинені дуже рідкісним, але тяжким та потенційно летальним інфекційним ураженням головного мозку (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, ПМЛ);
- у випадку виявлення будь-яких підозрілих змін на шкірі необхідно негайно звернутися до лікаря, оскільки на тлі застосування цього препарату підвищується ризик розвитку певних видів раку шкіри (немеланомний рак шкіри).

Лікарський засіб «Бендамустин Аккорд» та інші ліки

Голомбова Ірина А

Необхідно повідомити лікаря або фармацевта про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає зараз, приймав нещодавно або планує приймати в майбутньому.

У випадку застосування препарату «Бендамустин Аккорд» у комбінації з іншими лікарськими засобами, які пригнічують кровотворення в кістковому мозку, можливе посилення його пригнічувальної дії на функцію кісткового мозку.

Застосування препарату «Бендамустин Аккорд» у комбінації з лікарськими засобами, які впливають на імунну відповідь, може посилювати цей ефект.

Цитостатичні препарати можуть знижувати ефективність вакцин, що містять живі віруси. Крім того, цитостатики підвищують ризик розвитку інфекції після вакцинації живими вакцинами (наприклад, антивірусними вакцинами).

Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність

Якщо пацієнтка вагітна або годує груддю, вона вважає, що може бути вагітною, або планує вагітність, перед застосуванням цього препарату вона повинна проконсультуватись з лікарем або фармацевтом.

Вагітність

Препарат «Бендамустин Аккорд» може викликати пошкодження генетичного матеріалу та спричиняє вади розвитку у тварин. Не слід застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд» під час вагітності, за винятком випадків, коли лікар вважає це абсолютно необхідним. Необхідно виключити настання вагітності під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози. У випадку потреби в призначенні лікування необхідно обговорити з лікарем можливі побічні реакції для ненародженої дитини та пройти генетичне консультування, якщо воно буде рекомендоване. Жінки репродуктивного віку, які здатні до зачаття, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції – як до, так і під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд». Якщо пацієнтка завагітніє під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд», вона повинна негайно повідомити про це лікаря та пройти генетичне консультування.

Годування груддю

Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна застосовувати у період годування груддю. Якщо лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» є необхідним, пацієнтка повинна припинити годування дитини груддю. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем.

Контрацепція у жінок та чоловіків

Жінкам необхідно виключити настання вагітності під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози.

Чоловікам необхідно вживати належних заходів обережності, щоб запобігти настанню вагітності у партнерки під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 3 місяців після прийому останньої дози.

Фертильність

Чоловікам, які отримують препарат «Бендамустин Аккорд», рекомендується не планувати зачаття дитини під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози. Перед початком лікування необхідно звернутися за консультацією щодо можливості консервації (заморожування) сперми через ризик розвитку необоротної безплідності.

Керування автотранспортом або робота з іншими механізмами

Препарат «Бендамустин Аккорд» чинить суттєвий вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Не можна керувати транспортними засобами або працювати з механізмами, якщо у вас виникають такі побічні реакції, як запаморочення або порушення координації рухів.

3. Як застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»

Голоматенко Ірина І

Цей препарат необхідно завжди застосовувати у чіткій відповідності до вказівок лікаря або фармацевта. У випадку виникнення будь-яких сумнівів необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

Препарат «Бендамустин Аккорд» вводять внутрішньовенно протягом 30-60 хвилин у різних дозах, як єдиний протипухлинний препарат (монотерапія) або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Лікування не можна розпочинати, якщо кількість білих кров'яних тілець (лейкоцитів) та / або тромбоцитів знизилася нижче рівня, визначеного лікарем. Лікар регулярно перевірятиме ці показники через певні проміжки часу.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Бендамустин Аккорд у дозі 100 мг/м² площі поверхні тіла (розрахований на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні. Повторювати цикл кожні 4 тижні, до 6 разів.

Неходжкінські лімфоми

Бендамустин Аккорд у дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла (розрахований на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні. Повторювати цикл кожні 3 тижні, щонайменше 6 разів.

Множинна мієлома

Бендамустин Аккорд у дозі 120-150 мг/м² площі поверхні тіла (розрахований на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні.

Преднізон у дозі 60 мг/м² площі поверхні тіла (розрахований на основі зросту та маси тіла) внутрішньовенно або перорально (внутрішньо) з 1-го по 4-й дні.

Повторювати цикл кожні 4 тижні, щонайменше 3 рази.

Лікування необхідно призупинити, якщо кількість білих кров'яних тілець (лейкоцитів) та / або тромбоцитів знизиться нижче рівня, визначеного лікарем. Лікування можна буде відновити, коли кількість лейкоцитів та тромбоцитів підвищиться.

Порушення функції печінки або нирок

Залежно від ступеня порушення функції печінки може знадобитися корекція дози (на 30 % у разі помірного порушення функції печінки).

Корекція дози не є необхідною, якщо у пацієнта є ниркова недостатність.

Встановлення необхідності корекції дози залишається на розсуд лікуючого лікаря.

Спосіб введення

Терапію препаратом «Бендамустин Аккорд» повинні проводити виключно лікарі, які мають досвід лікування онкологічних захворювань. Лікар введе пацієнту належну дозу препарату «Бендамустин Аккорд» та вживе необхідних заходів безпеки.

Лікуючий лікар вводитиме розчин для інфузій після його приготування відповідно до інструкцій. Розчин вводять внутрішньовенно у вигляді короткотривалого введення протягом 30-60 хвилин.

Тривалість лікування

Загальноприйнятого ліміту тривалості лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» не встановлено. Тривалість лікування залежить від захворювання та від реакції організму пацієнта на терапію.

У випадку виникнення сумнівів або питань щодо лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» необхідно проконсультуватися з лікарем або медичною сестрою.

Пропуск дози препарату «Бендамустин Аккорд»

У випадку пропуску дози препарату «Бендамустин Аккорд» лікар, як правило, продовжуватиме його застосування відповідно до встановленої схеми дозування.

Припинення застосування препарату «Бендамустин Аккорд»

Положенська Ірина І

Лікуючий лікар прийме рішення про припинення лікування або про заміну препарату на інший.

У випадку виникнення будь-яких додаткових сумнівів чи питань щодо застосування цього лікарського засобу необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у кожного пацієнта. Деякі з описаних нижче побічних реакцій можуть бути виявлені лише після проведення аналізів та оцінки результатів лікарем.

Дуже рідко після ненавмисного введення препарату «Бендамустин Аккорд» у тканини поза судинним руслом (позасудинне введення; екстравазація) спостерігалися зміни в тканинах (некроз). Симптомом введення препарату поза судину може бути відчуття печіння в місці введення голки. Наслідком такого введення може бути виникнення болю та погане загоєння шкіри.

Побічною реакцією препарату «Бендамустин Аккорд», що обмежує його дозу, є пригнічення функції кісткового мозку, яка, однак, зазвичай повертається до норми після закінчення лікування. Пригнічення функції кісткового мозку може призвести до зниження кількості клітин крові, що, у свою чергу, може підвищити ризик розвитку інфекцій, кровотеч або анемії. **Дуже часто (можуть виникати частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів):**

- зниження кількості лейкоцитів (імунних клітин);
- зниження рівня червоного пігменту крові (гемоглобіну: білка еритроцитів, що відповідає за транспортування кисню до клітин);
- зниження кількості тромбоцитів (клітин крові, що відповідають за її зсідання);
- інфекції;
- нудота;
- блювання;
- запалення слизових оболонок;
- підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові (продукту метаболізму в м'язах);
- підвищення концентрації сечовини в сироватці крові (продукту обміну речовин в організмі);
- підвищення температури тіла;
- слабкість;
- головний біль.

Часто (можуть виникати не частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- кровотеча (крововилив);
- метаболічні порушення, пов'язані з вивільненням вмісту пухлинних клітин у кровотік;
- зниження кількості еритроцитів, що може спричинити блідість шкіри, слабкість або задишку (анемія, недокрів'я);
- низький рівень нейтрофільних гранулоцитів (тип білих кров'яних тілець, важливих для боротьби з інфекціями);
- реакції гіперчутливості, такі як алергічний дерматит та кропив'янка;
- підвищення активності печінкових ферментів АСТ / АЛТ, що може вказувати на запалення або пошкодження клітин печінки;
- підвищення активності ферменту лужної фосфатази (фермент, який виробляється переважно в печінці та кістках);
- підвищення рівня жовчного пігменту (білірубін — жовчного пігменту, що утворюється при розпаді еритроцитів);
- зниження концентрації калію в крові, необхідного для належного функціонування нервових і м'язових клітин, зокрема серцевого м'яза;
- порушення функції серця;
- порушення серцевого ритму (аритмія);
- низький або високий артеріальний тиск (артеріальна гіпотензія або гіпертензія);
- порушення функції легень;
- діарея;

Рогов Олександр Сергійович

- закріп;
- запалення слизової оболонки порожнини рота;
- втрата апетиту;
- випадіння волосся;
- зміни на шкірі;
- відсутність менструацій;
- біль;
- безсоння;
- тремтіння;
- зневоднення;
- запаморочення;
- свербіж та висип (кропив'янка).

Нечасто (можуть виникати не частіше ніж у 1 зі 100 пацієнтів):

- накопичення рідини в порожнині перикарда (перикардіальний випіт);
- неефективне утворення клітин крові в кістковому мозку (губчастій структурі всередині кісток);
- гострий лейкоз;
- інфаркт міокарда, біль у грудній клітці;
- серцева недостатність.

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

- інфекція крові (сепсис);
- тяжкі реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції);
- симптоми, подібні до анафілактичних реакцій (анафілактоїдні реакції);
- сонливість;
- втрата голосу (афонія);
- гостра судинна недостатність (зупинка кровотоку переважно серцевого походження, що призводить до гіпоксії та порушення живлення клітин, а також до неможливості виведення токсинів);
- почервоніння шкіри (еритема);
- запалення шкіри;
- свербіж (сверблячка);
- шкірний висип (плямиста висипка);
- надмірне потіння;
- пригнічення функції кісткового мозку, яке може спричинити погіршення самопочуття або бути виявленим у результатах аналізу крові.

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

- первинна атипова пневмонія;
- розпад еритроцитів;
- різке зниження артеріального тиску, яке іноді супроводжується шкірними реакціями (анафілактичний шок);
- порушення смакових відчуттів;
- зміна чутливості (парестезії);
- нездужання та біль у кінцівках (периферична нейропатія);
- тяжкий стан, що спричиняє блокаду специфічних рецепторів у нервовій системі;
- захворювання нервової системи;
- порушення координації рухів (атаксія);
- запалення головного мозку;
- прискорення серцебиття (тахікардія);
- запалення вен;
- розростання сполучної тканини в легенях (фіброз легень);
- запалення стравоходу з кровотечею;
- кровотеча зі шлунка або стравоходу;

Юлія Олександрівна Гриня

- безпліддя;
- поліорганна недостатність.

Частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних):

- ниркова недостатність;
- печінкова недостатність;
- нерегулярне або прискорене серцебиття (миготлива аритмія передсердь);
- болісний червоний або фіолетовий висип, який поширюється, з утворенням пухирів та / або інші ураження слизових оболонок (наприклад, у ротовій порожнині та на губах), особливо якщо раніше у пацієнта спостерігалися підвищена чутливість до світла, інфекція дихальних шляхів (наприклад, бронхіт) та/або гарячка;
- медикаментозний висип при комбінованій терапії з ритуксимабом;
- запалення легень;
- легенева кровотеча;
- надмірне виділення сечі, зокрема, вночі, та надмірна спрага навіть після вживання рідини (нефрогенний нецукровий діабет).

Існують повідомлення про розвиток новоутворень (мієлодиспластичного синдрому, гострого мієлоїдного лейкозу, бронхогенного раку) у пацієнтів, які застосовували препарат «Бендамустин Аккорд». Проте зв'язок між їх виникненням та застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд» не був однозначно встановлений.

Необхідно негайно звернутися до лікаря у випадку виникнення будь-якої з наведених нижче побічних реакцій (частота невідома): тяжкі шкірні висипи, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Вони можуть проявлятися у вигляді червоних або круглих плям на шкірі, часто з пухирями по центру на тулубі, лущенням шкіри, виразками в ротовій порожнині, горлі, носі, на статевих органах та в очах, а їхній появі може передувати гарячка та грипоподібні симптоми; Поширений висип, висока температура тіла, збільшення лімфатичних вузлів та ознаки ураження різних внутрішніх органів (медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами, також відомий як DRESS-синдром або синдром гіперчутливості до лікарських засобів).

Якщо будь-яка з побічних реакцій загострюється або якщо пацієнт помітив будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції, необхідно негайно повідомити про це лікаря.

Повідомлення про побічні реакції

У випадку виникнення будь-яких побічних реакцій, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції, необхідно повідомити про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Про побічні реакції можна повідомити безпосередньо до:

Департаменту моніторингу небажаних явищ лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів

Адреса: вул. Ал. Єрусалим, 181С

PL-02 222, Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції можна також повідомляти відповідальному суб'єкту.

Завдяки повідомленням про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки застосування лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат «Бендамустин Аккорд»

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній пачці та флаконі після напису «Термін придатності» (EXP). Терміном придатності вважається останній день зазначеного місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати флакон у зовнішній упаковці для захисту від світла.

Положено Євген Сріма Д

Примітка щодо терміну придатності препарату після відкриття упаковки або приготування розчину

Розчин для інфузій, приготовлений відповідно до інструкцій, наведених наприкінці цього листка-вкладиша, залишається стабільним у поліетиленових пакетах протягом 3,5 годин при температурі 25°C та протягом 2 днів при температурі 2°C-8°C. Препарат «Бендамустин Аккорд» не містить консервантів.

З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо препарат не використано одразу, за умови та час його зберігання відповідальність несе користувач. Користувач відповідає за дотримання асептичних умов.

Лікарські засоби не можна викидати в каналізацію чи побутові відходи. Необхідно запитати у фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не використовуються. Такі заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад препарату «Бендамустин Аккорд»

Діючою речовиною є бендамустину гідрохлорид.

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

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

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

Допоміжна речовина: манітол.

Який вигляд має препарат «Бендамустин Аккорд» та що містить упаковка

Флакон з бурштинового скла (тип I), закритий пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою відкидною кришкою (тип *flip-off*).

Препарат «Бендамустин Аккорд» доступний в упаковках, що містять 5, 10 або 20 флаконів по 25 мг бендамустину гідрохлориду, та по 1 або 5 флаконів по 100 мг бендамустину гідрохлориду.

Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

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

Виробник / Імпортёр

Аккорд Хелскеа Польска Сп. з о.о.
(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)
вул. Лутомерска, 50
95-200, Паб'яніце
Польща

Цей лікарський засіб дозволений до застосування в країнах-членах Європейського економічного простору та Сполученому Королівстві (Північній Ірландії) під наступними назвами:

Назва країни-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

Положенко Ірина І

	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Пpax 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 infuusionestettä 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 voor infusie
Ірландія	Bendamustine 25 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion Bendamustine 100 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Ісландія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Литва	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Латвія	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Мальта	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 prášek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Швеція	Bendamustine Accord 2,5 mg/ ml pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Сполучене Королівство (Північна Ірландія)	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ ml Powder for concentrate for solution for infusion
Італія	Bendamustina Accord

Дата останнього оновлення інструкції: червень 2024 року

Положені

Зміст

Д

Інформація призначена виключно для кваліфікованого медичного персоналу:

Як і у випадку з усіма подібними цитотоксичними речовинами, з огляду на здатність препарату спричиняти пошкодження геному та розвиток новоутворень, медичний персонал та лікарі повинні дотримуватися більш суворих, ніж зазвичай, заходів безпеки. Під час поводження з препаратом «Бендамустин Аккорд» необхідно уникати інгаляції (вдихання) лікарського засобу, а також його контакту зі шкірою та слизовими оболонками (обов'язково носити рукавички, захисний одяг та, за можливості, захисну маску для обличчя!). У випадку потрапляння препарату на будь-які ділянки тіла їх необхідно ретельно промити водою з милом, а очі промити 0,9 % (ізотонічним) розчином натрію хлориду. За можливості рекомендується працювати на спеціально обладнаних, захищених робочих місцях (у шафах із ламінарним потоком повітря), покриваючи робочу поверхню одноразовою абсорбуючою вологонепроникною серветкою. Забруднені предмети вважаються цитостатичними відходами. Будь ласка, дотримуйтесь національних настанов щодо утилізації матеріалів із цитостатичними властивостями. Вагітні жінки не допускаються до роботи з цитостатичними препаратами.

Готовий до застосування розчин слід готувати шляхом розчинення вмісту флакона з препаратом «Бендамустин Аккорд» виключно у воді для ін'єкцій наступним чином:

1. Приготування концентрату

- Один флакон препарату «Бендамустин Аккорд», який містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.
- Один флакон препарату «Бендамустин Аккорд», який містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 40 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.

2. Приготування розчину для інфузій

Як тільки буде отримано прозорий розчин (зазвичай через 5-10 хвилин), повну розраховану дозу препарату «Бендамустин Аккорд» одразу розводять у 0,9 % (ізотонічному) розчині натрію хлориду до отримання кінцевого об'єму приблизно 500 мл. Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна розводити в інших розчинах для інфузій або ін'єкцій. Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна змішувати в одній інфузійній системі з іншими речовинами.

3. Введення

Розчин необхідно вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин. Флакони призначені тільки для одноразового використання. Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або його відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

У випадку помилкового введення препарату в тканини, які оточують судину (екстравазальне введення), інфузію необхідно негайно припинити. Після короткої аспірації введеної рідини голку необхідно витягнути. Лікар забезпечить охолодження ділянки екстравазального введення та порадить підняти руку. Наразі не встановлено, чи може застосування додаткових лікарських засобів, таких як глюкокортикостероїди, мати однозначно позитивний ефект (див. розділ 4).

INP161

10 1940 6 6031325

(6031325), Дата: 12.07.2024, 17.07.2024

Примітка: Макет повинен містити символ ножиць та пунктирну лінію. Наявність перфорації на самому виробі не вимагається.

Голомєєвко Ірина І

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

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

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

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

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

1 мл концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду (у формі бендамустину гідрохлориду моногідрату), якщо дотримано вказівок щодо приготування розчину, описаних у пункті 6.6.

Повний список допоміжних речовин див. у пункті 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Білий, мікрокристалічний порошок.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Терапія першої лінії хронічного лімфолейкозу (стадія В або С за класифікацією Біне) у пацієнтів, яким не рекомендовано застосування схем хіміотерапії, що містять флударабін.

Індолентні неходжкінські лімфоми – як монотерапія у пацієнтів із прогресуванням захворювання під час або протягом 6 місяців після закінчення лікування ритуксимабом або схемами, що містять ритуксимаб.

Множинна міелома (стадія II із прогресуванням або стадія III за класифікацією Дьюрі-Сальмона) – терапії першої лінії у комбінації з преднізоном для пацієнтів віком від 65 років, які не підходять для проведення аутологічної трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку та у яких наявність клінічно значущої нейропатії на момент встановлення діагнозу унеможлиблює лікування схемами, що містять талідомід або бортезоміб.

4.2 Спосіб застосування та дози

Дозування

Хронічний лімфолейкоз (монотерапія)

Бендамустину гідрохлорид у дозі 100 мг/м² поверхні тіла в 1-й та 2-й дні циклу; кожні 4 тижні, до 6 разів.

Індолентні неходжкінські лімфоми, резистентні до ритуксимабу (монотерапія)

Положенський *Григор* *Д*

Бендамустину гідрохлорид у дозі 120 мг/м² поверхні тіла в 1-й та 2-й дні; кожні 3 тижні, щонайменше 6 разів.

Множинна мієлома

Бендамустину гідрохлорид у дозі 120-150 мг/м² поверхні тіла в 1-й та 2-й дні; преднізон у дозі 60 мг/м² поверхні тіла внутрішньовенно або перорально з 1-го по 4-й дні; кожні 4 тижні, щонайменше 3 рази.

Порушення функції печінки

На основі фармакокінетичних даних немає потреби в коригуванні дози для пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеня (концентрація білірубину в сироватці крові < 1,2 мг/дл). Зниження дози на 30 % рекомендоване пацієнтам із помірним порушенням функції печінки (концентрація білірубину в сироватці крові 1,2-3,0 мг/дл).

Дані щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (концентрація білірубину в сироватці крові > 3,0 мг/дл) відсутні (див. пункт 4.3).

Порушення функції нирок

На основі фармакокінетичних даних встановлено, що коригування дози лікарського засобу для пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв не є необхідним. Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений.

Діти

Безпека та ефективність бендамустину гідрохлориду у дітей наразі не встановлені. Доступні на сьогодні дані є недостатніми для формування рекомендацій щодо дозування.

Пацієнти літнього віку

Немає даних, які б вказували на необхідність коригування дози у пацієнтів літнього віку (див. пункт 5.2).

Спосіб застосування

Лікарський засіб слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30-60 хвилин (див. пункт 6.6). Введення лікарського засобу необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який пройшов відповідну підготовку та має досвід застосування цитостатичних препаратів.

Пригнічення функції кісткового мозку може призвести до підвищення гематологічної токсичності хіміотерапії. Тому лікування не слід розпочинати, якщо кількість лейкоцитів та/або тромбоцитів становить менше ніж 3 000/мкл або 75 000/мкл відповідно (див. пункт 4.3).

Лікування слід припинити або відкласти, якщо кількість лейкоцитів та/або тромбоцитів знижується нижче ніж 3 000/мкл або 75 000/мкл відповідно. Лікування можна відновити, коли кількість лейкоцитів збільшиться до рівня понад 4 000/мкл, а тромбоцитів — понад 100 000/мкл.

Найменша кількість лейкоцитів та тромбоцитів спостерігається через 14-20 днів. Відновлення показників крові відбувається через 3-5 тижнів. Рекомендується ретельно контролювати розгорнутий аналіз крові під час перерв між послідовними введеннями препарату (див. пункт 4.4).

У випадку виникнення негематологічної токсичності дозу препарату слід знижувати на основі найвищого ступеня токсичності, зафіксованого в попередньому циклі лікування згідно з класифікацією СТС (англійською: Common Toxicity Criteria). У разі виникнення токсичності 3-го ступеня рекомендовано знизити дозу на 50 %. У разі виникнення токсичності 4-го ступеня рекомендовано припинити лікування. Якщо необхідне коригування дозування, нову

Толомеєва

Григор'єв

індивідуально розраховану знижену дозу слід застосовувати як в 1-й, так і в 2-й дні модифікованого циклу лікування.

Інструкції щодо приготування розчину та розведення лікарського засобу перед введенням див. у пункті 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у пункті 6.1.

Період годування груддю.

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

Жовтяниця.

Тяжке пригнічення функції кісткового мозку та глибокі зміни показників крові [зниження кількості лейкоцитів менше ніж 3 000/мкл та/або кількості тромбоцитів менше ніж 75 000/мкл].

Серйозне хірургічне втручання, проведене менш ніж за 30 днів до початку лікування.

Інфекції, особливо ті, які перебігають із лейкоцитопенією.

Вакцинація проти жовтої лихоманки.

4.4 Спеціальні застереження та заходи безпеки при застосуванні

Мієлосупресія

У пацієнтів, які отримують лікування бендамустину гідрохлоридом, може спостерігатися пригнічення функції кісткового мозку. У разі розвитку мієлосупресії, викликаній лікуванням, необхідно щонайменше один раз на тиждень контролювати кількість лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів та концентрацію гемоглобіну. Рекомендована кількість лейкоцитів та тромбоцитів перед початком наступного циклу терапії становить $> 4\ 000$ /мкл та $> 100\ 000$ /мкл відповідно.

Інфекції

У пацієнтів, які приймають бендамустину гідрохлорид, спостерігалися тяжкі інфекції, у тому числі з летальним наслідком, включаючи бактеріальні (сепсис, пневмонія) та опортуністичні інфекції, такі як пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii* (PJP), інфекція, викликана вірусом вітряної віспи та оперізувального лишая (VZV), а також цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ). Після застосування бендамустину, переважно в комбінації з ритуксимабом або обінутузумабом, повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), у тому числі з летальним наслідком. Лікування бендамустину гідрохлоридом може спричинити тривалу лімфопенію (< 600 /мкл) та зниження кількості (< 200 /мкл) Т-лімфоцитів CD4⁺ (Т-хелперів) протягом щонайменше 7-9 місяців після закінчення лікування. Лімфопенія та зниження кількості Т-лімфоцитів CD4⁺ є більш вираженими, коли бендамустину гідрохлорид застосовують із ритуксимабом. Пацієнти з лімфопенією та/або зниженою кількістю Т-лімфоцитів CD4⁺ після лікування бендамустину гідрохлоридом є більш схильними до розвитку опортуністичних інфекцій. Якщо у пацієнта виявлено низьку кількість Т-клітин CD4⁺ (< 200 /мкл), слід розглянути можливість проведення профілактики пневмонії, викликаній *Pneumocystis jirovecii* (англійською: *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Тому під час лікування бендамустином необхідно спостерігати за пацієнтом на предмет появи об'єктивних чи суб'єктивних симптомів з боку дихальної системи. Пацієнта слід проінструктувати про необхідність негайного повідомлення про нові симптоми інфекції, включаючи лихоманку або симптоми з боку дихальних шляхів.

Положення *Григор* *Д*

У випадку виникнення ознак опортуністичних інфекцій слід розглянути можливість припинення застосування бендамустину гідрохлориду.

Діагноз ПМЛ необхідно враховувати під час диференційної діагностики у пацієнтів із новими неврологічними, когнітивними чи поведінковими суб'єктивними або об'єктивними симптомами, або у разі погіршення вже наявних. При підозрі на ПМЛ необхідно провести відповідні діагностичні дослідження та призупинити лікування до моменту виключення цього діагнозу.

Реактивація вірусного гепатиту В (HBV)

У пацієнтів, які є носіями вірусу хронічного гепатиту В, після початку лікування бендамустину гідрохлоридом спостерігалася реактивація цієї інфекції, що в деяких випадках призводило до гострої печінкової недостатності або летального наслідку. Перед початком лікування бендамустину гідрохлоридом пацієнтів необхідно обстежити на наявність інфекції HBV. Якщо перед початком або під час лікування бендамустином у пацієнта виявлено інфекцію HBV (включаючи активну форму захворювання), необхідно проконсультуватися з гепатологом та спеціалістом із лікування вірусного гепатиту В. Носіїв HBV, які потребують лікування бендамустину гідрохлоридом, слід ретельно спостерігати протягом усього періоду терапії та кількох місяців після її завершення з метою виявлення об'єктивних та суб'єктивних симптомів активної інфекції вірусного гепатиту В (див. пункт 4.8).

Шкірні реакції

Було зареєстровано виникнення таких шкірних реакцій, як висип, тяжкі шкірні реакції та бульозні висипання. У пацієнтів, які приймали бендамустину гідрохлорид, відзначалися випадки розвитку синдрому Стівенса-Джонсона (англійською: *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), токсичного епідермального некролізу (англійською: *toxic epidermal necrolysis*, TEN) та медикаментозного висипу з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), іноді з летальним наслідком. Лікуючий лікар повинен проінформувати пацієнтів про можливі побічні ефекти. Також пацієнтів слід попередити про необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення цих симптомів. Деякі з цих реакцій спостерігалися у пацієнтів, які отримували бендамустину гідрохлорид у комбінації з іншими протипухлинними препаратами, тому точний причинно-наслідковий зв'язок не встановлено. Якщо шкірні реакції виникають, вони можуть посилюватися в процесі лікування. У разі прогресування шкірних реакцій лікування слід відкласти або припинити. Якщо виникають тяжкі шкірні реакції, ймовірно пов'язані із застосуванням бендамустину гідрохлориду, лікування необхідно припинити.

Немеланомний рак шкіри

У клінічних дослідженнях спостерігалася підвищення ризику розвитку немеланомних раків шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома) у пацієнтів, які отримували схеми лікування, що включали бендамустин. Усім пацієнтам, особливо за наявності факторів ризику розвитку раку шкіри, рекомендується періодичний огляд шкірних покривів.

Розлади з боку серця

Під час лікування бендамустину гідрохлоридом у пацієнтів із розладами роботи серця необхідно ретельно контролювати концентрацію калію в крові та застосовувати препарати калію, якщо його рівень знижується $< 3,5$ ммоль/л. Також слід проводити контрольне ЕКГ-обстеження.

Під час лікування бендамустину гідрохлоридом зареєстровано летальні випадки інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Пацієнти із супутніми захворюваннями серця або серцево-судинними патологіями в анамнезі потребують ретельного спостереження.

Налогова служба *Зрештою* *Д*

Нудота та блювання

Для симптоматичного лікування нудоти та блювання можна застосовувати протиблювотні засоби.

Синдром лізису пухлини

У клінічних дослідженнях із застосуванням бендамустину спостерігалися випадки розвитку синдрому лізису пухлини (англійською: *tumour lysis syndrome*, TLS). Симптоми зазвичай розвиваються протягом 48 годин після введення першої дози бендамустину, і за відсутності належного терапевтичного втручання їхнім наслідком може стати гостра ниркова недостатність та смерть пацієнта. До профілактичних заходів належать: адекватна гідратація, ретельний моніторинг біохімічних показників крові, особливо концентрації калію та сечової кислоти. Перед початком лікування також можна розглянути можливість застосування препаратів, що знижують рівень сечової кислоти (алопуринол та расбуриказа). Було зареєстровано кілька випадків розвитку синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу при одночасному застосуванні бендамустину та алопуринолу.

Анафілактичні реакції

Анафілактичні реакції під час інфузії бендамустину гідрохлориду часто спостерігалися в клінічних дослідженнях. Симптоми зазвичай є помірними та включають лихоманку, озноб, свербіж і висип. У рідкісних випадках виникали тяжкі анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Після першого циклу лікування необхідно розпитати пацієнта про симптоми, що свідчать про розвиток реакцій, пов'язаних із введенням препарату. У пацієнтів, у яких спостерігалися інфузійні реакції під час попередніх циклів, слід розглянути можливість застосування антигістамінних, антипіретичних (жарознижувальних) засобів та глюкокортикостероїдів для запобігання розвитку тяжких анафілактичних реакцій у наступних циклах лікування. У пацієнтів, у яких виникли алергічні реакції 3-го ступеня або вище, лікування, як правило, не продовжували.

Контрацепція

Бендамустину гідрохлорид є лікарським засобом із тератогенною та мутагенною дією.

Жінкам не слід вагітніти під час лікування. Чоловікам перед початком терапії бендамустину гідрохлоридом слід проконсультуватися щодо можливості кріоконсервації (збереження) сперми у зв'язку з ризиком розвитку необоротної безплідності внаслідок застосування препарату.

Позасудинне введення

У разі позасудинного введення лікарського засобу необхідно негайно припинити інфузію та після короткої аспірації витягнути голку. Після цього слід охолодити ділянку, в якій відбулася екстравазація препарату. Також рекомендується підняти верхню кінцівку. Додаткові лікувальні заходи, наприклад, введення глюкокортикостероїдів, не приносять однозначної користі.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Досліджень взаємодії *in vivo* не проводилось.

При застосуванні бендамустину в комбінації з лікарськими засобами, що чинять мієлосупресивну дію, можливе посилення впливу цього препарату та/або супутніх медикаментів на кістковий мозок. Будь-який вид лікування, що призводить до погіршення загального стану пацієнта або пригнічення функції кісткового мозку, може посилювати токсичність бендамустину.

Юлія Желізна *Тришак* *Д*

Одночасне застосування бендамустину з циклоспорином або такролімусом може спричинити надмірну імуносупресивну дію з ризиком розвитку лімфопроліферативного синдрому.

Цитостатичні препарати можуть знижувати здатність до вироблення антитіл після введення вакцин, що містять живий вірусний матеріал, та підвищувати ризик розвитку інфекцій із летальним наслідком. Цей ризик є вищим у пацієнтів із порушенням функції імунної системи у зв'язку з основним захворюванням.

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

Діти та підлітки

Дослідження взаємодій проводилися лише за участю дорослих.

4.6 Вагітність, грудне вигодовування та вплив на фертильність

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування бендамустину у вагітних жінок. У доклінічних дослідженнях бендамустину гідрохлорид виявляв ембріо-/фетолетальну, тератогенну та генотоксичну дію (див. пункт 5.3). Бендамустин не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків абсолютної потреби. Матір необхідно поінформувати про наявність ризику для плода. Якщо лікування бендамустином є необхідним під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла в період застосування препарату, її слід попередити про ризик для ненародженої дитини, а сама пацієнтка повинна перебувати під ретельним медичним наглядом. Необхідно розглянути можливість проведення генетичної консультації.

Контрацепція у жінок та чоловіків

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування та протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози. Чоловікам, які мають партнерок репродуктивного віку, слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування бендамустином та протягом щонайменше 3 місяців після прийому останньої дози.

Фертильність

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції як перед початком, так і під час лікування бендамустином.

Чоловікам, які проходять лікування бендамустином, слід порадити здати та зберегти (кріоконсервувати) сперму перед початком терапії у зв'язку з можливістю розвитку необоротної безплідності внаслідок застосування бендамустину (див. пункт 4.4).

Грудне вигодовування

Не встановлено, чи проникає бендамустин у грудне молоко, тому його застосування протипоказане в період грудного вигодовування (див. пункт 4.3). Грудне вигодовування необхідно припинити під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд (Bendamustine Accord)».

Доло жасеєєєєє

Гречко Р

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Препарат «Бендамустин Аккорд» чинить значний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» відзначалися такі симптоми, як атаксія, периферична нейропатія та сонливість (див. пункт 4.8).

Пацієнта слід проінструктувати про необхідність уникати таких видів діяльності, як керування автотранспортом або робота з механізмами, у разі виникнення вищезазначених симптомів.

4.8 Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями бендамустину гідрохлориду є гематологічні симптоми (лейкопенія, тромбоцитопенія), дерматологічна токсичність (реакції гіперчутливості), системні симптоми (лихоманка), а також симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання).

У таблиці нижче наведено дані щодо побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням бендамустину гідрохлориду.

Таблиця 1. Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували лікування бендамустину гідрохлоридом.

Класифікація систем та органів	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Дуже рідко ($< 1/10\,000$)	Частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних)
Інфекційні та паразитарні захворювання	інфекції НВК *, включаючи опортуністичні інфекції (наприклад, вірус оперізувального лишая, цитомегаловірус, вірус гепатиту В)		пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>	сепсис	первинна атипична пневмонія	
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кістки та поліпи)		синдром лізису пухлини	мієлодиспластичний синдром, гострий мієлоїдний лейкоз			
Розлади крові та лімфатичної системи	лейкопенія НВК*, тромбоцитопенія, лімфопенія	кровотеча (крововилив), анемія, нейтропенія	панцитопенія	недостатність кісткового мозку	гемоліз	
Розлади імунної системи		реакції гіперчутливості НВК *		анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція	анафілактичний шок	
Розлади нервової системи	головний біль	безсоння, запаморочення		сонливість, афонія	розлади смаку, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, антихолінергічний синдром, неврологічні розлади, атаксія, енцефаліт	
Розлади з боку серця		розлади функції серця, такі як відчуття	перикардіальний випіт, інфаркт		тахікардія	фібриляція передсердь

Догоджені
Значення

		серцебиття (пальпітація), стенокардія, аритмія	міокарда, серцева недостатність			
Розлади з боку судин		артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія		гостра судинна недостатність	запалення вен	
Розлади дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		розлади функції легень		фіброз легень	пневмонія, крововилив в легеневі альвеоли	
Розлади шлунково-кишкового тракту	нудота, блювання	діарея, закріп, запалення слизової оболонки порожнини рота		геморагічний езофагіт, шлунково-кишкова кровотеча		
Розлади шкіри та підшкірної клітковини		лишіння, розлади шкіри НВК *, кропив'янка		почервоніння, запалення шкіри, свербіж, плямисто-папульозний висип, надмірна пітливість		синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)*
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз		відсутність менструацій		безпліддя		
Розлади нирок та сечовивідних шляхів						ниркова недостатність, нефрогенний цукровий діабет
Розлади печінки та жовчовивідних шляхів						печінкова недостатність
Загальні розлади та реакції в місці введення	запалення слизових оболонок, слабкість, гарячка	біль, озноб, зневоднення, анорексія, втрата апетиту			поліорганна недостатність	
Діагностичні дослідження	зниження концентрації гемоглобіну, підвищення концентрації креатиніну, підвищення концентрації сечовини	підвищення активності АСТ/АЛТ, підвищення активності лужної фосфатази, підвищення концентрації білірубину, гіпокаліємія				

НВК - не зазначені в інших категоріях

(* = комбінована терапія з ритуксимабом)

Догодано

Згідно

Д

Опис окремих побічних реакцій

Існують поодинокі повідомлення про виникнення некрозу після випадкового позасудинного введення, синдрому лізису пухлини та анафілаксії.

У пацієнтів, які застосовують алкілюючі лікарські засоби (включаючи бендамустин), спостерігається підвищений ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та гострого мієлоїдного лейкозу. Розвиток вторинного новоутворення може відбутися навіть через кілька років після завершення хімієтерапії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Кваліфіковані медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через Департамент моніторингу побічних дій лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів.

вул. Ал. Єрусалим, 181С

02-222, Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції можна також повідомляти відповідального суб'єкта.

4.9 Передозування

Під час введення препарату у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії один раз на три тижні максимальна переносима доза бендамустину становила 280 мг/м² площі поверхні тіла. Кардіологічні побічні реакції 2-го ступеня за шкалою СТС з відповідними ішемічними змінами на ЕКГ були визнані проявами, що лімітують дозу.

У наступному дослідженні, в якому бендамустину гідрохлорид вводили у вигляді 30-хвилинної інфузії в 1-й та 2-й дні кожні три тижні, максимальна переносима доза становила 180 мг/м² площі поверхні тіла.

Токсичністю, що лімітує дозу, була тромбоцитопенія 4-го ступеня. Кардіологічні побічні реакції не впливали на дозування препарату в цьому дослідженні.

Дії у випадку передозування

Специфічний антидот невідомий. Ефективними заходами для зниження гематологічних побічних реакцій можуть бути: трансплантація кісткового мозку, переливання компонентів крові (тромбоцитарна маса, еритроцитарна маса) або введення гемопоетичних факторів росту.

Бендамустину гідрохлорид та його метаболіти виводяться з організму за допомогою діалізу лише в незначній мірі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, алкілюючі цитостатики.

Код АТС: L01A A09.

Доложеско

Гречко

Д

Бендамустину гідрохлорид є алкілюючим антинеопластичним лікарським засобом із унікальними властивостями. Антинеопластична та цитотоксична дія цього препарату зумовлена насамперед утворенням міжниткових та внутрішньониткових зшивок ДНК шляхом алкілювання. Внаслідок цього порушуються функції матриці ДНК, а також синтез і репарація ДНК. Антинеопластична ефективність бендамустину гідрохлориду була доведена у низці досліджень *in vitro* на різних лініях пухлинних клітин людини (рак молочної залози, недрібноклітинний і дрібноклітинний рак легень, рак яєчників і різні види лейкозів), а також у дослідженнях *in vivo* на різних експериментальних моделях пухлин мишей, шурів та людини (меланома, рак молочної залози, саркома, лімфома, лейкоз і дрібноклітинний рак легень).

У дослідженнях на лініях пухлинних клітин людини бендамустину гідрохлорид демонстрував профіль дії, відмінний від інших алкілюючих препаратів. У людських лініях пухлинних клітин із різними механізмами резистентності перехресна резистентність до цієї сполуки була відсутня або виявлялася лише в незначній мірі, що, принаймні частково, пов'язано з відносно тривалою взаємодією з ДНК. Крім того, у клінічних дослідженнях було продемонстровано, що повна перехресна резистентність між бендамустином та антрациклінами, алкілюючими сполуками або ритуксимабом відсутня. Проте кількість пацієнтів, які оцінювалися в цих дослідженнях, була невеликою.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Показання для застосування при хронічному лімфоцитарному лейкозі ґрунтується на результатах одного відкритого дослідження, у якому порівнювали бендамустин із хлорамбуцилом. У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь 319 раніше не лікованих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом у стадії В або С за класифікацією Біне. Бендамустин (BEN), як терапія першої лінії, застосовувався у дозі 100 мг/м² площі поверхні тіла внутрішньовенно в 1-й та 2-й дні. Хлорамбуцил (CLB) застосовувався у дозі 0,8 мг/кг маси тіла в 1-й та 15-й дні. В обох групах порівняння пацієнти отримали 6 циклів лікування. Пацієнти отримували алопуринол з метою запобігання розвитку синдрому лізису пухлини.

Медіана виживаності без прогресування захворювання була суттєво довшою у пацієнтів, які отримували бендамустин, порівняно з пацієнтами, які отримували хлорамбуцил (21,5 проти 8,3 місяця, $p < 0,0001$ під час останнього спостереження). Загальна виживаність статистично не відрізнялася (медіана не була досягнута). Медіана тривалості ремісії становила 19 місяців після застосування BEN і 6 місяців після лікування CLB ($p < 0,0001$). При оцінці безпеки в обох терапевтичних групах не було виявлено жодних небажаних реакцій, які були б нечіткими за своїм характером або частотою виникнення. Зниження дози в групі BEN було проведено у 34 % пацієнтів. Лікування було припинено у 3,9 % пацієнтів через реакції підвищеної чутливості.

Індолентні неходжкінські лімфоми

Показання для застосування бендамустину в лікуванні індолентних неходжкінських лімфом ґрунтується на результатах двох неконтрольованих досліджень фази II. У ключовому проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні бендамустину гідрохлорид застосовували як монотерапію у 100 пацієнтів з індолентними В-клітинними неходжкінськими лімфомами, рефрактерними до ритуксимабу в монотерапії або у складі комбінованої терапії. Медіана кількості попередніх ліній хіміотерапії або біологічної терапії становила три. Медіана курсів попередніх ліній хіміоімунотерапії з ритуксимабом становила два. Після попереднього лікування у пацієнтів спостерігалася відсутність відповіді на ритуксимаб або прогресування захворювання протягом 6 місяців після завершення лікування. Бендамустину гідрохлорид вводили внутрішньовенно в дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й та 2-й дні за схемою, запланованою щонайменше на 6 циклів. Тривалість лікування залежала від відповіді (було заплановано 6 циклів). Загальна частота відповіді становила 75 %, включаючи 17 % повних відповідей та 58 % – часткових. Медіана тривалості ремісії становила 40 тижнів. Переносимість дози та схеми лікування бендамустином загалом була доброю.

Людмила Васильевна Зинченко

Показання також ґрунтується на іншому проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні за участю 77 пацієнтів. Популяція дослідження була більш гетерогенною та включала пацієнтів з індолентними В-клітинними неходжкінськими лімфомами або після трансформації у більш агресивні форми, рефрактерними до ритуксимабу в монотерапії або у складі комбінованої терапії. Після попереднього лікування ритуксимабом у пацієнтів відзначалася відсутність відповіді чи прогресування захворювання протягом 6 місяців або розвиток побічних реакцій під час лікування ритуксимабом. Медіана кількості попередніх ліній хіміотерапії або біологічної терапії становила три. Медіана кількості попередніх ліній хіміоімунотерапії з ритуксимабом становила два. Загальна частота відповіді становила 76 % із середньою тривалістю ремісії 5 місяців (29 [95 % ДІ 22,1, 43,1] тижнів).

Множинна мієлома

У проспективному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь 131 пацієнт із прогресуючою формою множинної мієломи (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дюрі-Салмона). Терапію першої лінії бендамустину гідрохлоридом у комбінації з преднізоном (ВР) порівнювали з лікуванням мелфаланом і преднізоном (МР). Переносимість в обох групах дослідження відповідала відомому профілю безпеки відповідних лікарських засобів зі значним зниженням дози в групі ВР. Бендамустину гідрохлорид вводили внутрішньовенно в дозі 150 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й та 2-й дні, мелфалан також вводили внутрішньовенно в дозі 15 мг/м² площі поверхні тіла в 1-й день. Кожен із препаратів застосовували в комбінації з преднізоном. Тривалість лікування залежала від відповіді, загалом було проведено в середньому 6,8 циклу бендамустину та 8,7 циклу мелфалану.

У пацієнтів, які отримували лікування за схемою ВР, було виявлено суттєво довшу медіану виживаності без прогресування захворювання, ніж у пацієнтів, які лікувалися за схемою МР (15 [95 % ДІ 12-21] проти 12 [95 % ДІ 10-14] місяців, $p=0,0566$). Середній час до неефективності лікування становив 14 місяців у групі, яка отримувала лікування за схемою ВР, і 9 місяців у групі, яка отримувала лікування за схемою МР. Тривалість ремісії становила 18 місяців після лікування за схемою ВР і 12 місяців після лікування за схемою МР. Не було виявлено суттєвих відмінностей щодо загальної виживаності (35 місяців у групі ВР проти 33 місяців у групі МР). Переносимість лікування в обох групах була доброю та відповідала відомим параметрам безпеки застосовуваних лікарських засобів, при значно частішому зниженні дози в групі ВР.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Розподіл

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

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

В умовах досягнення рівноважної концентрації після внутрішньовенного струминного (болюсного) введення об'єм розподілу становив 15,8-20,5 л.

Понад 95 % речовини перебуває у зв'язаному з білками плазми крові стані (насамперед з альбумінами).

Метаболізм

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

Юхимович Ірина Д

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

Виведення

Середній загальний кліренс бендамустину після введення 12 особам у дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії становив 639,4 мл/хв. Близько 20 % введеної дози виводилося з сечею протягом 24 годин. Метаболіти за кількістю виведення з сечею розташувалися в такому порядку: моногідроксибендамустин > бендамустин > дигідроксибендамустин > окиснений метаболіт > N-десметилбендамустин. Із жовчю виводяться переважно полярні метаболіти.

Порушення функції печінки

Не спостерігалось змін фармакокінетичних параметрів препарату у пацієнтів із 30-70 % ураженням печінки пухлинним процесом та з незначною печінковою недостатністю (концентрація білірубину в сироватці крові < 1,2 мг/дл). Не виявлено суттєвих відмінностей $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, об'єму розподілу та кліренсу порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок. AUC та загальний кліренс бендамустину демонструють зворотну залежність від концентрації білірубину в сироватці крові.

Порушення функції нирок

У пацієнтів із кліренсом креатиніну більше ніж 10 мл/хв, включаючи пацієнтів, які перебувають на діалізі, не спостерігалось суттєвих відмінностей $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, об'єму розподілу та кліренсу порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок.

Пацієнти літнього віку

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

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Небажані реакції, які не спостерігалися в клінічних дослідженнях, але були виявлені у тварин при застосуванні доз, подібних до клінічних, і які можуть мати потенційне значення для клінічного застосування, були такими: при гістологічних дослідженнях у собак виявлено макроскопічно видиме повнокров'я слизової оболонки та крововиливи у шлунково-кишковому тракті. При мікроскопічних дослідженнях виявлено дифузні зміни лімфоїдної тканини, що вказують на імуносупресію, зміни в канальцях нирок і яєчок, а також атрофічні та некротичні зміни епітелію передміхурової залози. У дослідженнях на тваринах було встановлено, що бендамустин чинить ембріотоксичну та тератогенну дію.

Бендамустин індукуює хромосомні аберації та виявляє мутагенні властивості в дослідженнях як *in vivo*, так і *in vitro*. Довготривалі дослідження на самках мишей показали, що бендамустин має канцерогенну дію.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Манітол

6.2 Фармацевтична несумісність

Договорено *Григор* *Д*

Не змішувати лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в пункті 6.6.

6.3 Термін придатності

3 роки

Порошок слід розчинити негайно після відкриття флакона.

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

Розчин для інфузій

Фізико-хімічна стабільність продукту після розчинення та розведення була підтверджена протягом 3,5 годин при температурі 25°C та протягом 2 днів при температурі 2°C-8°C у поліетиленових пакетах.

З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо лікарський засіб не використовується одразу, за умови та термін його зберігання відповідальність несе користувач.

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати флакон у зовнішній упаковці для захисту від світла.

Умови зберігання лікарського засобу після розчинення або розведення див. у пункті 6.3.

6.5 Вид та вміст упаковки

Флакон з бурштинового скла (тип I) місткістю 10 мл або 50 мл, закритий пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою відкидною кришкою (тип *flip-off*).

Флакони місткістю 10 мл містять 25 мг бендамустину гідрохлориду та випускаються в упаковках по 5, 10 та 20 флаконів.

Флакони місткістю 50 мл містять 100 мг бендамустину гідрохлориду та випускаються в упаковках по 1 та 5 флаконів.

Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації та підготовці лікарського засобу до застосування

Під час підготовки лікарського засобу «Бендамустин Аккорд» необхідно уникати його вдихання, контакту зі шкірою та слизовими оболонками (необхідно носити рукавички та захисний одяг!). Забруднені препаратом ділянки тіла слід ретельно промити водою з милом, а очі – фізіологічним розчином.

За можливості рекомендується працювати на спеціально захищеній поверхні (під ламінарним потоком повітря), покритій водонепроникною абсорбуючою одноразовою плівкою. Вагітний персонал не допускається до контакту з цитостатиками.

Юлія Олександрівна *Григорівна* *А*

Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій слід розчинити у воді для ін'єкцій, розвести розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій, а потім ввести у вигляді внутрішньовенної інфузії. Необхідно дотримуватися асептичних методів роботи.

1. Приготування розчину

Розчинити вміст кожного флакона лікарського засобу «Бендамустин Аккорд», що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, у 10 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.

Розчинити вміст кожного флакона лікарського засобу «Бендамустин», що 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 має вигляд прозорого безбарвного розчину.

2. Розведення

Безпосередньо після отримання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) необхідно розвести повну дозу лікарського засобу «Бендамустин Аккорд» 0,9 % розчином натрію хлориду до отримання кінцевого об'єму близько 500 мл.

Лікарський засіб «Бендамустин Аккорд» можна розводити виключно 0,9 % розчином натрію хлориду. Заборонено використовувати для цього будь-який інший розчин для ін'єкцій.

3. Введення

Лікарський засіб «Бендамустин Аккорд» вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Флакони призначені виключно для одноразового використання. Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або його відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)

вулиця Тасмова, будинок 7

02-677, Варшава

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

22166

9. ДАТА ПЕРШОГО ПОСВІДЧЕННЯ / ОНОВЛЕННЯ ПОСВІДЧЕННЯ

Дата першої видачі дозволу на випуск на ринок: 05.11.2014 р.

Дата останнього продовження терміну дії дозволу: 29.09.2021 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

14.06.2024 р.

Юлія Тасмова *Григор* *Д*

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

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

Бендамустину гідрохлорид

Назва лікарського засобу – Бендамустин Аккорд, порошок для концентрату для розчину для інфузій, 2,5 мг/мл, але надалі в цьому листку-вкладишу використовується назва «Бендамустин Аккорд».

Необхідно уважно прочитати цей листок-вкладиш перед застосуванням препарату, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш, щоб у разі потреби прочитати його знову.
- У разі виникнення будь-яких запитань зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений конкретній особі. Не можна передавати його іншим особам.
- Лікарський засіб може зашкодити іншій людині, навіть якщо симптоми її захворювання такі самі.
- Якщо у пацієнта виникнуть будь-які побічні реакції, в тому числі й ті, що не зазначені в цьому листі-вкладиші, повідомте про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Див. розділ 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке препарат «Бендамустин Аккорд» і для чого його застосовують
2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд»
3. Як застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати препарат «Бендамустин Аккорд»
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат «Бендамустин Аккорд» і для чого його застосовують

Бендамустин Аккорд – це лікарський засіб, який застосовується для лікування певних онкологічних захворювань (цитотоксичний препарат).

Бендамустин Аккорд застосовують як монотерапію (як єдиний препарат) або в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування таких онкологічних захворювань:

- хронічного лімфоцитарного лейкозу у випадках, коли хіміотерапія за схемами, що містять флударабін, не є доцільною;
- неходжкінських лімфом, які не відповідали або занадто короткий час відповідали на попереднє лікування ритуксимабом;
- множинної мієломи у випадках, коли хіміотерапія за схемами, що містять талідомід або бортезоміб, не є доцільною.

2. Інформація, яку необхідно знати перед застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд»

Коли не застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»

- якщо у пацієнта є алергія на бендамустину гідрохлорид або будь-який інший компонент цього препарату (перелічені в розділі 6);
- у період годування груддю; якщо застосування препарату «Бендамустин Аккорд» є абсолютно необхідним у цей період, годування груддю необхідно припинити (див. розділи «Особливості застосування» та «Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність»);

Леоновська Ірина І

- якщо у пацієнта виявлено тяжкі порушення функції печінки (пошкодження функціональних клітин печінки);
- якщо у пацієнта спостерігається пожовтіння шкіри або склер очей, спричинене порушенням функції печінки або патологічними змінами в крові (жовтяниця);
- якщо у пацієнта наявне тяжке пригнічення функції кісткового мозку (мієлосупресія) та суттєві зміни кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові;
- якщо пацієнт переніс серйозне хірургічне втручання протягом 30 днів до початку лікування;
- якщо у пацієнта є інфекція, особливо така, що супроводжується зниженням кількості лейкоцитів (лейкопенія);
- якщо пацієнт був вакцинований проти жовтої лихоманки.

Застереження та запобіжні заходи

Перед початком застосування препарату «Бендамустин Аккорд» необхідно проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медичною сестрою:

- у випадку зниження здатності кісткового мозку виробляти клітини крові. Лікар перевірятиме кількість лейкоцитів та тромбоцитів перед початком лікування препаратом «Бендамустин Аккорд», перед кожним наступним циклом введення препарату, а також під час перерв між курсами лікування;
- у випадку виникнення інфекції. Необхідно негайно звернутися до лікаря при появі будь-яких ознак інфекції, включаючи гарячку та симптоми з боку легень;
- у випадку появи змін на шкірі під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд». Ці ураження можуть посилюватися;
- якщо з'являється болісне, червоне або фіолетове висипання, яке поширюється, з утворенням пухирів та / або іншими ураженнями слизових оболонок (наприклад, у ротовій порожнині та на губах), особливо якщо раніше у пацієнта спостерігалися підвищена чутливість до світла, інфекції дихальних шляхів (наприклад, бронхіт) та / або гарячка;
- у випадку виникнення супутніх захворювань серця (наприклад, інфаркту міокарда, болю в грудній клітці, тяжких порушень серцевого ритму);
- у випадку виникнення болю, появи крові в сечі або зниження діурезу. При розгорнутих стадіях захворювання продукти розпаду відмерлих пухлинних клітин можуть виводитися з організму із затримкою. Таке явище називається синдромом лізису пухлини та може призвести до ниркової недостатності та порушень роботи серця протягом 48 годин після введення першої дози препарату «Бендамустин Аккорд». Лікар має переконатися, що організм пацієнта отримує достатньо рідини, а також може призначити інші лікарські засоби для запобігання цьому явищу;
- у випадку виникнення тяжких алергічних реакцій або реакцій гіперчутливості. Необхідно ретельно спостерігати за місцем введення препарату після першого циклу лікування;
- необхідно негайно повідомити лікаря, якщо в будь-який момент під час або після завершення лікування ви помітите наступні симптоми: втрата пам'яті, порушення мислення, труднощі при ходьбі або втрата зору – вони можуть бути спричинені дуже рідкісним, але тяжким та потенційно летальним інфекційним ураженням головного мозку (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, ПМЛ);
- у випадку виявлення будь-яких підозрілих змін на шкірі необхідно негайно звернутися до лікаря, оскільки на тлі застосування цього препарату підвищується ризик розвитку певних видів раку шкіри (немеланомний рак шкіри).

Лікарський засіб «Бендамустин Аккорд» та інші ліки

Необхідно повідомити лікаря або фармацевта про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає зараз, приймав нещодавно або планує приймати в майбутньому.

У випадку застосування препарату «Бендамустин Аккорд» у комбінації з іншими лікарськими засобами, які пригнічують кровотворення в кістковому мозку, можливе посилення його пригнічувальної дії на функцію кісткового мозку.

Полімедіка Фірма А

Застосування препарату «Бендамустин Аккорд» у комбінації з лікарськими засобами, які впливають на імунну відповідь, може посилювати цей ефект.

Цитостатичні препарати можуть знижувати ефективність вакцин, що містять живі віруси. Крім того, цитостатики підвищують ризик розвитку інфекції після вакцинації живими вакцинами (наприклад, антивірусними вакцинами).

Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність

Якщо пацієнтка вагітна або годує груддю, вона вважає, що можете бути вагітною, або планує вагітність, перед застосуванням цього препарату вона повинна проконсультуватись з лікарем або фармацевтом.

Вагітність

Препарат «Бендамустин Аккорд» може викликати пошкодження генетичного матеріалу та спричиняє вади розвитку у тварин. Не слід застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд» під час вагітності, за винятком випадків, коли лікар вважає це абсолютно необхідним. Необхідно виключити настання вагітності під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози. У випадку потреби в призначенні лікування необхідно обговорити з лікарем можливі побічні реакції для ненародженої дитини та пройти генетичне консультування, якщо воно буде рекомендоване. Жінки репродуктивного віку, які здатні до зачаття, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції — як до, так і під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд». Якщо пацієнтка завагітніє під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд», вона повинна негайно повідомити про це лікаря та пройти генетичне консультування.

Годування груддю

Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна застосовувати у період годування груддю. Якщо лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» є необхідним, пацієнтка повинна припинити годування дитини груддю. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем.

Контрацепція у жінок та чоловіків

Жінкам необхідно виключити настання вагітності під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 6 місяців після прийому останньої дози.

Чоловікам необхідно вживати належних заходів обережності, щоб запобігти настанню вагітності у партнерки під час лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» та щонайменше протягом 3 місяців після прийому останньої дози.

Фертильність

Чоловікам, які отримують препарат «Бендамустин Аккорд», рекомендується не планувати зачаття дитини під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози. Перед початком лікування необхідно звернутися за консультацією щодо можливості консервації (заморожування) сперми через ризик розвитку необоротної безплідності.

Керування автотранспортом або робота з іншими механізмами

Препарат «Бендамустин Аккорд» чинить суттєвий вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Не можна керувати транспортними засобами або працювати з механізмами, якщо у вас виникають такі побічні реакції, як запаморочення або порушення координації рухів.

3. Як застосовувати препарат «Бендамустин Аккорд»

Цей препарат необхідно завжди застосовувати у чіткій відповідності до вказівок лікаря або фармацевта. У випадку виникнення будь-яких сумнівів необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

Догоджене *Григор* *Д*

Препарат «Бендамустин Аккорд» вводять внутрішньовенно протягом 30-60 хвилин у різних дозах, як єдиний протипухлинний препарат (монотерапія) або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Лікування не можна розпочинати, якщо кількість білих кров'яних тілець (лейкоцитів) та / або тромбоцитів знизилася нижче рівня, визначеного лікарем. Лікар регулярно перевірятиме ці показники через певні проміжки часу.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

Бендамустин Аккорд у дозі 100 мг/м² площі поверхні тіла (розрахованій на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні. Повторювати цикл кожні 4 тижні, до 6 разів.

Неходжкінські лімфоми

Бендамустин Аккорд у дозі 120 мг/м² площі поверхні тіла (розрахованій на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні. Повторювати цикл кожні 3 тижні, щонайменше 6 разів.

Множинна мієлома

Бендамустин Аккорд у дозі 120-150 мг/м² площі поверхні тіла (розрахованій на основі зросту та маси тіла) у 1-й та 2-й дні.

Преднізон у дозі 60 мг/м² площі поверхні тіла (розрахованій на основі зросту та маси тіла) внутрішньовенно або перорально (внутрішньо) з 1-го по 4-й дні.

Повторювати цикл кожні 4 тижні, щонайменше 3 рази.

Лікування необхідно призупинити, якщо кількість білих кров'яних тілець (лейкоцитів) та / або тромбоцитів знизиться нижче рівня, визначеного лікарем. Лікування можна буде відновити, коли кількість лейкоцитів та тромбоцитів підвищиться.

Порушення функції печінки або нирок

Залежно від ступеня порушення функції печінки може знадобитися корекція дози (на 30 % у разі помірного порушення функції печінки).

Корекція дози не є необхідною, якщо у пацієнта є ниркова недостатність.

Встановлення необхідності корекції дози залишається на розсуд лікуючого лікаря.

Спосіб введення

Терапію препаратом «Бендамустин Аккорд» повинні проводити виключно лікарі, які мають досвід лікування онкологічних захворювань. Лікар введе пацієнту належну дозу препарату «Бендамустин Аккорд» та вживе необхідних заходів безпеки.

Лікуючий лікар вводитиме розчин для інфузій після його приготування відповідно до інструкцій. Розчин вводять внутрішньовенно у вигляді короткотривалого введення протягом 30-60 хвилин.

Тривалість лікування

Загальноприйнятого ліміту тривалості лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» не встановлено. Тривалість лікування залежить від захворювання та від реакції організму пацієнта на терапію.

У випадку виникнення сумнівів або питань щодо лікування препаратом «Бендамустин Аккорд» необхідно проконсультуватися з лікарем або медичною сестрою.

Пропуск дози препарату «Бендамустин Аккорд»

У випадку пропуску дози препарату «Бендамустин Аккорд» лікар, як правило, продовжуватиме його застосування відповідно до встановленої схеми дозування.

Припинення застосування препарату «Бендамустин Аккорд»

Лікуючий лікар прийме рішення про припинення лікування або про заміну препарату на інший.

У випадку виникнення будь-яких додаткових сумнівів чи питань щодо застосування цього лікарського засобу необхідно звернутися до лікаря або фармацевта.

Головко *Гриша* *Д*

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у кожного пацієнта. Деякі з описаних нижче побічних реакцій можуть бути виявлені лише після проведення аналізів та оцінки результатів лікарем.

Дуже рідко після ненавмисного введення препарату «Бендамустин Аккорд» у тканини поза судинним руслом (позасудинне введення; екстравазація) спостерігалися зміни в тканинах (некроз). Симптомом введення препарату поза судину може бути відчуття печіння в місці введення голки. Наслідком такого введення може бути виникнення болю та погане загоєння шкіри.

Побічною реакцією препарату «Бендамустин Аккорд», що обмежує його дозу, є пригнічення функції кісткового мозку, яка, однак, зазвичай повертається до норми після закінчення лікування. Пригнічення функції кісткового мозку може призвести до зниження кількості клітин крові, що, у свою чергу, може підвищити ризик розвитку інфекцій, кровотеч або анемії. **Дуже часто (можуть виникати частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів):**

- зниження кількості лейкоцитів (імунних клітин);
- зниження рівня червоного пігменту крові (гемоглобіну: білка еритроцитів, що відповідає за транспортування кисню до клітин);
- зниження кількості тромбоцитів (клітин крові, що відповідають за її зсідання);
- інфекції;
- нудота;
- блювання;
- запалення слизових оболонок;
- підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові (продукту метаболізму в м'язах);
- підвищення концентрації сечовини в сироватці крові (продукту обміну речовин в організмі);
- підвищення температури тіла;
- слабкість;
- головний біль.

Часто (можуть виникати не частіше ніж у 1 з 10 пацієнтів):

- кровотеча (крововилив);
- метаболічні порушення, пов'язані з вивільненням вмісту пухлинних клітин у кровотік;
- зниження кількості еритроцитів, що може спричинити блідість шкіри, слабкість або задишку (анемія, недокрів'я);
- низький рівень нейтрофільних гранулоцитів (тип білих кров'яних тілець, важливих для боротьби з інфекціями);
- реакції гіперчутливості, такі як алергічний дерматит та кропив'янка;
- підвищення активності печінкових ферментів АСТ / АЛТ, що може вказувати на запалення або пошкодження клітин печінки;
- підвищення активності ферменту лужної фосфатази (фермент, який виробляється переважно в печінці та кістках);
- підвищення рівня жовчного пігменту (білірубіну — жовчного пігменту, що утворюється при розпаді еритроцитів);
- зниження концентрації калію в крові, необхідного для належного функціонування нервових і м'язових клітин, зокрема серцевого м'яза;
- порушення функції серця;
- порушення серцевого ритму (аритмія);
- низький або високий артеріальний тиск (артеріальна гіпотензія або гіпертензія);
- порушення функції легень;
- діарея;
- закріп;
- запалення слизової оболонки порожнини рота;
- втрата апетиту;
- випадіння волосся;

Положенсько Греша Д

- зміни на шкірі;
- відсутність менструацій;
- біль;
- безсоння;
- тремтіння;
- зневоднення;
- запаморочення;
- свербіж та висип (кропив'янка).

Нечасто (можуть виникати не частіше ніж у 1 зі 100 пацієнтів):

- накопичення рідини в порожнині перикарда (перикардіальний випіт);
- неефективне утворення клітин крові в кістковому мозку (губчастій структурі всередині кісток);
- гострий лейкоз;
- інфаркт міокарда, біль у грудній клітці;
- серцева недостатність.

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

- інфекція крові (сепсис);
- тяжкі реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції);
- симптоми, подібні до анафілактичних реакцій (анафілактоїдні реакції);
- сонливість;
- втрата голосу (афонія);
- гостра судинна недостатність (зупинка кровотоку переважно серцевого походження, що призводить до гіпоксії та порушення живлення клітин, а також до неможливості виведення токсинів);
- почервоніння шкіри (еритема);
- запалення шкіри;
- свербіж (сверблячка);
- шкірний висип (плямиста висипка);
- надмірне потіння;
- пригнічення функції кісткового мозку, яке може спричинити погіршення самопочуття або бути виявленим у результатах аналізу крові.

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

- первинна атипова пневмонія;
- розпад еритроцитів;
- різке зниження артеріального тиску, яке іноді супроводжується шкірними реакціями (анафілактичний шок);
- порушення смакових відчуттів;
- зміна чутливості (парестезії);
- нездужання та біль у кінцівках (периферична нейропатія);
- тяжкий стан, що спричиняє блокаду специфічних рецепторів у нервовій системі;
- захворювання нервової системи;
- порушення координації рухів (атаксія);
- запалення головного мозку;
- прискорення серцебиття (тахікардія);
- запалення вен;
- розростання сполучної тканини в легенях (фіброз легень);
- запалення стравоходу з кровотечею;
- кровотеча зі шлунка або стравоходу;
- безпліддя;
- поліорганна недостатність.

Частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних):

Додатково *Григор* *Д*

- ниркова недостатність;
- печінкова недостатність;
- нерегулярне або прискорене серцебиття (миготлива аритмія передсердь);
- болісний червоний або фіолетовий висип, який поширюється, з утворенням пухирів та / або інші ураження слизових оболонок (наприклад, у ротовій порожнині та на губах), особливо якщо раніше у пацієнта спостерігалися підвищена чутливість до світла, інфекція дихальних шляхів (наприклад, бронхіт) та/або гарячка;
- медикаментозний висип при комбінованій терапії з ритуксимабом;
- запалення легень;
- легенева кровотеча;
- надмірне виділення сечі, зокрема, вночі, та надмірна спрага навіть після вживання рідини (нефрогенний нецукровий діабет).

Існують повідомлення про розвиток новоутворень (мієлодиспластичного синдрому, гострого мієлоїдного лейкозу, бронхогенного раку) у пацієнтів, які застосовували препарат «Бендамустин Аккорд». Проте зв'язок між їх виникненням та застосуванням препарату «Бендамустин Аккорд» не був однозначно встановлений.

Необхідно негайно звернутися до лікаря у випадку виникнення будь-якої з наведених нижче побічних реакцій (частота невідома): тяжкі шкірні висипи, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Вони можуть проявлятися у вигляді червоних або круглих плям на шкірі, часто з пухирями по центру на тулубі, лущенням шкіри, виразками в ротовій порожнині, горлі, носі, на статевих органах та в очах, а їхній появі може передувати гарячка та грипоподібні симптоми; Поширений висип, висока температура тіла, збільшення лімфатичних вузлів та ознаки ураження різних внутрішніх органів (медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами, також відомий як DRESS-синдром або синдром гіперчутливості до лікарських засобів).

Якщо будь-яка з побічних реакцій загострюється або якщо пацієнт помітив будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції, необхідно негайно повідомити про це лікаря.

Повідомлення про побічні реакції

У випадку виникнення будь-яких побічних реакцій, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції, необхідно повідомити про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Про побічні реакції можна повідомити безпосередньо до:

Департаменту моніторингу небажаних явищ лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів

Адреса: вул. Ал. Єрусалим, 181С

02 222, Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції можна також повідомляти відповідальному суб'єкту.

Завдяки повідомленням про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки застосування лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат «Бендамустин Аккорд»

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній пачці та флаконі після напису «Термін придатності» (EXP). Терміном придатності вважається останній день зазначеного місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати флакон у зовнішній упаковці для захисту від світла.

Примітка щодо терміну придатності препарату після відкриття упаковки або приготування розчину

Положенська Грима А

Розчин для інфузій, приготовлений відповідно до інструкцій, наведених наприкінці цього листка-вкладиша, залишається стабільним у поліетиленових пакетах протягом 3,5 годин при температурі 25°C та протягом 2 днів при температурі 2°C-8°C. Препарат «Бендамустин Аккорд» не містить консервантів.

З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо препарат не використано одразу, за умови та час його зберігання відповідальність несе користувач. Користувач відповідає за дотримання асептичних умов.

Лікарські засоби не можна викидати в каналізацію чи побутові відходи. Необхідно запитати у фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не використовуються. Такі заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад препарату «Бендамустин Аккорд»

Діючою речовиною є бендамустину гідрохлорид.

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

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

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

Допоміжна речовина: манітол.

Який вигляд має препарат «Бендамустин Аккорд» та що містить упаковка

Флакон з бурштинового скла (тип I), закритий пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою відкидною кришкою (тип *flip-off*).

Препарат «Бендамустин Аккорд» доступний в упаковках, що містять 5, 10 або 20 флаконів по 25 мг бендамустину гідрохлориду, та по 1 або 5 флаконів по 100 мг бендамустину гідрохлориду.

Не всі види упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

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

Виробник / Імпортер

Аккорд Хелскеа Польска Сп. з о.о.
(Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.)
вул. Лутомерська, 50
95-200, Паб'яніце
Польща

Аккорд Хелскеа Сінгл Мембер С.А.
(Accord Healthcare Single Member S.A.)
64-й км Національної дороги Афіни
Ламія, Схіматарі, 32009
Греція

Цей лікарський засіб дозволений до застосування в країнах-членах Європейського економічного простору та Сполученому Королівстві (Північній Ірландії) під наступними назвами:

Назва країни-члена	Назва лікарського засобу
--------------------	--------------------------

Положевіско *Грине* *Д*

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	Bendamustinhydrochlorid 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 välkonsentraatiksi infuusionestettä 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 voor infusie
Ірландія	Bendamustine 25 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion Bendamustine 100 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Ісландія	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Литва	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Латвія	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Мальта	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 prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Швеція	Bendamustine Accord 2,5 mg/ ml pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Угорщина	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Stano Jovanicko Anna D

Сполучене Королівство (Північна Ірландія)	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ ml Powder for concentrate for solution for infusion
Італія	Bendamustina Accord

Дата останнього оновлення інструкції: листопад 2025 року

Інформація призначена виключно для кваліфікованого медичного персоналу:

Як і у випадку з усіма подібними цитотоксичними речовинами, з огляду на здатність препарату спричиняти пошкодження геному та розвиток новоутворень, медичний персонал та лікарі повинні дотримуватися більш суворих, ніж зазвичай, заходів безпеки. Під час поводження з препаратом «Бендамустин Аккорд» необхідно уникати інгаляції (вдихання) лікарського засобу, а також його контакту зі шкірою та слизовими оболонками (обов'язково носити рукавички, захисний одяг та, за можливості, захисну маску для обличчя!). У випадку потрапляння препарату на будь-які ділянки тіла їх необхідно ретельно промити водою з милом, а очі промити 0,9 % (ізотонічним) розчином натрію хлориду. За можливості рекомендується працювати на спеціально обладнаних, захищених робочих місцях (у шафах із ламінарним потоком повітря), покриваючи робочу поверхню одноразовою абсорбуючою вологонепроникною серветкою. Забруднені предмети вважаються цитостатичними відходами. Будь ласка, дотримуйтеся національних настанов щодо утилізації матеріалів із цитостатичними властивостями. Вагітні жінки не допускаються до роботи з цитостатичними препаратами.

Готовий до застосування розчин слід готувати шляхом розчинення вмісту флакона з препаратом «Бендамустин Аккорд» виключно у воді для ін'єкцій наступним чином:

1. Приготування концентрату

- Один флакон препарату «Бендамустин Аккорд», який містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 10 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.
- Один флакон препарату «Бендамустин Аккорд», який містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, спочатку розчиняють у 40 мл води для ін'єкцій шляхом струшування.

2. Приготування розчину для інфузій

Як тільки буде отримано прозорий розчин (зазвичай через 5-10 хвилин), повну розраховану дозу препарату «Бендамустин Аккорд» одразу розводять у 0,9 % (ізотонічному) розчині натрію хлориду до отримання кінцевого об'єму приблизно 500 мл. Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна розводити в інших розчинах для інфузій або ін'єкцій. Препарат «Бендамустин Аккорд» не можна змішувати в одній інфузійній системі з іншими речовинами.

3. Введення

Розчин необхідно вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин. Флакони призначені тільки для одноразового використання. Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або його відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

У випадку помилкового введення препарату в тканини, які оточують судину (екстравазальне введення), інфузію необхідно негайно припинити. Після короткої аспірації введеної рідини голку необхідно витягнути. Лікар забезпечить охолодження ділянки екстравазального введення та порадить підняти руку. Наразі не встановлено, чи може застосування додаткових лікарських засобів, таких як глюкокортикостероїди, мати однозначно позитивний ефект (див. розділ 4).

Головний лікар *Земля* *Д*

 a/s/branding & communication services ltd.	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		Pantone Black
	Description	Bandamastine		
	Market	PL		
	Language	Polish		
	Size	350 x 350 mm (PIL) (Fold size - 50 x 30 mm)		
	Min. Font Size	8		
Version No.	5 (Page 1 of 2) (B&G28/G)			Keyline
Date	15 03 17 (Bandamastine IACC-BI 105.PIL)			

50 mm

~~CONFIDENTIAL~~

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Bendamustini hydrochloridum

Nazwa leku to „Bendamustine Accord 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji”, ale w dalszej części ulotki stosowany jest zapis „Bendamustine Accord”.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bendamustine Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bendamustine Accord
3. Jak przyjmować lek Bendamustine Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bendamustine Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bendamustine Accord i w jakim celu się go stosuje

Bendamustine Accord jest lekiem stosowanym do leczenia określonych chorób nowotworowych (lekiem cytotoksycznym).

Bendamustine Accord stosuje się jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu następujących chorób nowotworowych:

- przewlekłej białaczki limfocytowej w sytuacji, gdy nie jest wskazane stosowanie schematu chemioterapii zawierającej fludarabinę,
- chłoniaków nieziarniczych, które nie reagowały lub zbyt krótko reagowały na wcześniejsze leczenie rytuksymabem,
- szpiczaka mnogiego w sytuacji, gdy stosowanie schematu chemioterapii zawierającej talidomid lub bortezomib nie jest wskazane.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bendamustine Accord

Kiedy nie stosować leku Bendamustine Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na bendamustynę chlorowodorek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- w okresie karmienia piersią; jeśli stosowanie leku Bendamustine Accord jest konieczne w tym okresie, należy zaprzestać karmienia dziecka piersią (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek czynnościowych wątroby);
- jeśli u pacjenta występuje zażółcenie skóry lub białkówek oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krwi (żółtaczka);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego (depresja szpiku kostnego) i duże zmiany w liczbie białych krwinek i płytek krwi;
- jeśli pacjent poddał się dużej operacji chirurgicznej w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie, zwłaszcza z towarzyszącym zmniejszeniem liczby krwinek białych (leukocytopenia);
- jeśli pacjent był szczepiony przeciwko żółtej febrze.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bendamustine Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarcą:

- w przypadku obniżonej zdolności szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi. Lekarz zbada liczbę białych krwinek oraz płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bendamustine Accord, przed każdym kolejnym cyklem podania leku oraz w trakcie przerw pomiędzy podawaniem leku.
- w przypadku zakażenia. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli tylko wystąpią objawy zakażenia, także gorączka i objawy ze strony płuc.
- w przypadku wystąpienia zmian skórnych podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord. Zmiany te mogą się nasilać.
- jeśli wystąpi bolesna, czerwona lub fioletowa, rozpręstrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) innymi zmianami w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli wcześniej u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączkę.
- w przypadku współistniejącej choroby serca (np. zawału serca, bólu w klatce piersiowej, ciężkich zaburzeń rytmu serca).

- w przypadku odczuwania dolegliwości bólowych, obecności krwi w moczu lub zmniejszonego wydalania moczu. Gdy pacjent jest w zaawansowanym stadium choroby zbędne produkty obumierającej tkanki nowotworowej mogą być usuwane z organizmu z opóźnieniem. Zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z pracą serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki leku Bendamustine Accord.
- Lekarz powinien upewniać się, że pacjent jest odpowiednio nawodniony i może podać inne leki zapobiegające temu zjawisku.
- w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości.
- Należy obserwować miejsce podania leku po pierwszym cyklu leczenia.
- należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli w dowolnym momencie w trakcie lub po zakończeniu leczenia u pacjenta zaobserwuje się następujące objawy: utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności z chodzeniem lub utrata wzroku — mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ale ciężkim zakażeniem mózgu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML), co może być śmiertelne.
- w razie zaobserwowania jakiegokolwiek podejrzanego zmian skórnych, należy skontaktować się z lekarzem, ze względu na zwiększone ryzyko pewnych rodzajów raka skóry (nieczerniakowy rak skóry) występujących podczas stosowania tego leku.

Lek Bendamustine Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W przypadku stosowania leku Bendamustine Accord w połączeniu z innymi lekami, które hamują powstawanie krwi w szpiku kostnym, może dojść do nasilenia jego wpływu na czynność szpiku kostnego.

Lek Bendamustine Accord stosowany w połączeniu z lekami, które wpływają na odpowiedź immunologiczną, może pogłębiać ten efekt.

Leki cytostatyczne mogą zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe wirusy. Leki cytostatyczne zwiększają dodatkowo ryzyko zakażenia po szczepieniu żywymi szczepionkami (np. szczepionkami przeciwwirusowymi).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lek Bendamustine Accord może powodować uszkodzenia w materiale genetycznym oraz powoduje wady rozwojowe u zwierząt. Nie należy stosować leku Bendamustine Accord w trakcie ciąży chyba, że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne. Nie należy zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia należy porozmawiać z lekarzem o możliwych działaniach niepożądanych u nienarodzonego dziecka oraz poddać się badaniom genetycznym, jeśli zostanie to zalecone.

Kobiety w wieku rozrodczym, zdolne po poczęciu, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno przed jak i w trakcie leczenia lekiem Bendamustine Accord. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Bendamustine Accord powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym.

Karmienie piersią

Leku Bendamustine Accord nie można stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie lekiem Bendamustine Accord jest konieczne, pacjentka musi przerwać karmienie dziecka piersią. Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyźni powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności, aby ich partnerka nie zaszła w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Mężczyznom otrzymującym lek Bendamustine Accord zaleca się, aby nie planowali poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady w sprawie możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wystąpienia trwałej bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Bendamustine Accord ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych, jeśli występują u pacjenta takie działania niepożądane jak zawroty głowy, kłopoty z koordynacją.

3. Jak przyjmować lek Bendamustine Accord

Lek należy stosować zawsze dokładnie zgodnie ze wskazaniem lekarza lub farmaceuty.

W razie wątpliwości należy porozumieć się z lekarzem lub farmaceutą. Lek Bendamustine Accord podaje się dożylnie, przez 30-60 min, w różnych dawkach, pojedynczo jako jedyny lek przeciwnowotworowy (w monoterapii) albo w skojarzeniu z innymi lekami. Leczenia nie należy zaczynać, jeżeli liczba krwinek białych (leukocytów) i/lub płytek krwi obniży się poniżej ustalonego przez lekarza poziomu. Lekarz

będzie badał te parametry w regularnych odstępach czasu.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Bendamustine Accord 100 mg/m² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała) w dniach 1. + 2.
Powtórzyć cykl po 4 tygodniach, do 6-ciu razy

Chłoniaki nieziarnicze

Bendamustine Accord 120 mg/m² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała) w dniach 1. + 2.
Powtórzyć cykl po 3 tygodniach, co najmniej 6 razy

Szpiczak mnogi

Bendamustine Accord 120 - 150 mg/m² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała) w dniach 1. + 2.
Prednizon 60 mg/m² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała) dożylnie lub doustnie w dniach 1. - 4.
Powtórzyć cykl po 4 tygodniach, co najmniej 3 razy

Leczenie powinno zostać przerwane, gdy liczba białych krwinek (leukocytów) i (lub) płytek krwi obniży się odpowiednio poniżej ustalonego przez lekarza poziomu. Leczenie będzie można kontynuować, gdy liczba białych krwinek i płytek krwi wzrośnie.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Zależnie od stopnia zaburzeń czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki (o 30% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby).

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki, jeśli u pacjenta występuje niewydolność nerek.

Lekarz prowadzący podejmuje decyzję, czy niezbędna jest korekta dawki.

Sposób podawania

Terapię lekiem Bendamustine Accord powinni podejmować wyłącznie lekarze doświadczeni w leczeniu nowotworów. Lekarz podaje pacjentowi odpowiednią dawkę leku Bendamustine Accord i zastosuje niezbędne środki ostrożności.

Lekarz prowadzący będzie podawał roztwór do infuzji po przygotowaniu go zgodnie z zaleceniami. Roztwór jest podawany dożylnie w postaci krótkotrwałego wlewu przez 30–60 minut.

Czas leczenia

Nie ustalono ogólnie obowiązującego limitu czasu leczenia lekiem Bendamustine Accord.

Długość leczenia zależy od choroby oraz tego jak pacjent odpowiada na leczenie.

W przypadku wątpliwości lub pytań dotyczących leczenia lekiem Bendamustine Accord należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Bendamustine Accord

W przypadku pominięcia dawki leku Bendamustine Accord lekarz na ogół będzie kontynuował jego stosowanie według przyjętego schematu dawkowania.

Przerwanie stosowania leku Bendamustine Accord

Lekarz prowadzący podejmuje decyzję, czy przerwać leczenie lub czy zmienić lek na inny.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre z działań niepożądanych opisanych poniżej mogą zostać rozpoznane dopiero po wykonanych badaniach i ocenie wyników przeprowadzonej przez lekarza.

Bardzo rzadko po niezamierzonym wstrzyknięciu leku Bendamustine Accord do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podanie pozanaczyniowe; wynaczynienie) obserwowano zmiany tkankowe (martwica). Objawem podania leku poza naczynie krwionośne może być uczucie pieczenia w miejscu wprowadzenia igły. Konsekwencją podania leku w ten sposób może być ból i złe gojenie skóry.

Działaniem niepożądanym leku Bendamustine Accord ograniczającym wielkość dawki są zaburzenia czynności szpiku kostnego, które jednak na ogół powracają do normy po leczeniu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może prowadzić do zmniejszenia liczby krwinek, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia, krwawień lub niedokrwistości.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Zmniejszenie liczby krwinek białych (komórek odpornościowych)
- Zmniejszenie zawartości czerwonego barwnika (hemoglobiny: białka czerwonych krwinek odpowiedzialnego za transport tlenu do komórek) we krwi
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi)
- Zakażenia
- Mdłości (nudności)
- Wymioty
- Zapalenie błony śluzowej
- Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (produkt przemiany materii w mięśniach)
- Zwiększenie stężenia mocznika w surowicy (produkt przemiany materii w organizmie)

- Gorączka
- Osłabienie
- Ból głowy

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Krwawienie (krwotok)
- Zaburzenia metabolizmu związane z uwolnieniem zawartości komórek nowotworowych do układu krwionośnego
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może spowodować błąd skóry i osłabienie lub duszność (anemia, niedokrwistość)
- Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek ważnych dla zwalczania zakażeń)
- Reakcje nadwrażliwości, takie jak alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT / AlAT (co może wskazywać na stan zapalny lub uszkodzenia komórek wątroby)
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej (enzym wytwarzany głównie w wątrobie oraz kościach)
- Zwiększenie stężenia barwnika żółci (barwnik żółci powstający podczas rozpadu czerwonych krwinek)
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi (jest on potrzebny do prawidłowego działania komórek nerwowych oraz mięśni, w tym mięśnia sercowego)
- Zaburzenia czynności serca
- Zaburzenia rytmu serca (arytmia)
- Niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie lub nadciśnienie)
- Zaburzenia czynności płuc
- Biegunka
- Zaparcia
- Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- Utrata apetytu
- Wypadanie włosów
- Zmiany skórne
- Brak miesiączek (zanik miesiączki)
- Ból
- Bezsenność
- Drżenie
- Odwodnienie
- Zawroty głowy
- Swędząca wysypka (pokrzywka)

Niezbędnie często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Nagromadzenie płynu w worku osierdziowym (wyciek płynu do przestrzeni osierdziowej)
- Nieskuteczne wytwarzanie komórek krwi w szpiku kostnym (gąbczastej strukturze wewnątrz kości)
- Ostra białaczka
- Zawał serca, ból w klatce piersiowej
- Niewydolność serca

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- Zakażenie krwi (posocznica)
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne)
- Objawy podobne do reakcji anafilaktycznych (reakcje anafilaktoidalne)
- Senność
- Utrata głosu (afonia)
- Ostra zapaść krążeniowa (zatrzymanie przepływu krwi, głównie pochodzenia sercowego, co prowadzi do niedotlenienia i niedożywienia komórek i niemożności wydalania toksyn)
- Zaczernienie skóry (rumień)
- Zapalenie skóry
- Swędzenie (świąd)
- Wysypka skórna (osutka plamista)
- Nadmierne pocenie się
- Osłabienie czynności szpiku kostnego, mogące powodować pogorszenie samopoczucia lub być widoczne w wynikach badania krwi

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- Pierwotne atypowe zapalenie płuc
- Rozpad krwinek czerwonych
- Gwałtowny spadek ciśnienia krwi czasami z reakcjami skórnymi (wstrząs anafilaktyczny)
- Zaburzenie zmysłu smaku
- Zmiana uczucia (parestezje)
- Złe samopoczucie i ból kończyn (neuropatia obwodowa)
- Ciężki stan powodujący blokadę specyficznego receptora w układzie nerwowym
- Choroby układu nerwowego
- Brak koordynacji ruchów (ataksja)
- Zapalenie mózgu
- Przyspieszenie czynności serca (częstoskurcz, tachykardia)
- Zapalenie żył
- Powstawanie tkanki w płucach (włóknienie płuc)
- Krwotoczne zapalenie przełyku
- Krwawienie z żołądka lub przełyku
- Bezpłodność
- Niewydolność wielonarządowa

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Niewydolność nerek
- Niewydolność wątroby
- Nieregularne lub przyspieszone bicie serca (migotanie przedsionków)
- Bolesna czerwona lub fioletowa rozprzestrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) inne zmiany w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli uprzednio u pacjenta stwierdzono wrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) lub gorączkę.

- Wysypka polekowa w terapii skojarzonej z rytuksymabem
- Zapalenie płuc
- Krwawienie z płuc
- Nadmierne oddawanie moczu, także w nocy i nadmierne pragnienie nawet po wypiciu płynów (nefrogena moczoówka prosta)

Istnieją doniesienia o rozwoju nowotworów (zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej, raka odoskrzelowego) u pacjentów stosujących lek Bendamustine Accord. Jednak związek pomiędzy ich wystąpieniem a zastosowaniem leku Bendamustine Accord nie został jednoznacznie ustalony.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych (częstość nieznana): Ciężkie wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwice oddzielanie się naskórka. Mogą one występować jako czerwone lub okrągłe plamki na skórze, często z centralnymi pęcherzami na tułowiu, łuszczeniem skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu i może je poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne.

Rozległa wysypka, duża temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych i objawy obejmujące różne narządy (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi), zwana też zespołem DRESS lub zespołem nadwrażliwości na leki).

Jeśli wystąpią którekolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bendamustine Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Uwaga dotycząca okresu ważności leku po otwarciu opakowania lub przygotowaniu roztworu

Roztwór do infuzji przygotowany zgodnie z zaleceniami opisanymi na końcu tej ulotki jest stabilny w polietylenowych workach przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C. Bendamustine Accord nie zawiera środków konserwujących.
Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.
Użytkownik odpowiada za zachowanie aseptycznych warunków.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bendamustine Accord

Substancją czynną leku jest bendamustyna chlorowodorek.
1 fiołka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).
1 fiołka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).
Po rekonstrukcji 1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).

Pozostałe składniki to: mannitol.

Jak wygląda lek Bendamustine Accord i co zawiera opakowanie
Fiołka ze szkła oranżowego typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Lek Bendamustine Accord dostępny jest w opakowaniach zawierających 5, 10 lub 20 fiołek zawierających 25 mg bendamustyny chlorowodoru i 1 lub 5 fiołek zawierających 100 mg bendamustyny chlorowodoru.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Tel: + 48 22 577 28 00

Wytwórca/Importer

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego i Zjednoczonym Królestwie (Irlandii Północnej) pod następującymi nazwami:

Nazwa Państwa Członkowskiego	Nazwa produktu leczniczego
Austria	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bułgaria	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Czechy	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Cypr	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml
Dania	Bendamustine Accord
Estonia	Bendamustine Accord
Francja	France BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Finlandia	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml kuiva-aine välikonsentraattiksi infuusionestettä varten, liuos
Grecja	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml powder for concentrated solution for infusion
Hiszpania	Bendamustina Accord 2.5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión
Holandia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Irlandia	Bendamustine 25 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Islandia	Bendamustine 100 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Islandia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennsliðsþykki, lausn
Litwa	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Łotwa	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Malta	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Niemcy	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Norwegia	Bendamustine Accord
Polska	Bendamustine Accord
Portugalia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pó para concentrado para solução para perfusão
Rumunia	Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru solutie perfuzabila
Słowacja	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášok na infúzný koncentrát
Słowenia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Szwecja	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Węgry	Bendamustine Accord 2,5mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Włochy	Bendamustina Accord

Data ostatniej aktualizacji ulotki: czerwiec 2024

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podobnie jak w przypadku wszystkich podobnych substancji cytotoksycznych, ze względu na możliwość spowodowania przez lek uszkodzeń genomu i chorób nowotworowych, personel pielęgniarzki i lekarzy obowiązują bardziej rygorystyczne niż zwykle środki ostrożności. Podczas obchodzenia się z produktem Bendamustine Accord należy unikać inhalacji (wdychania) leku i jego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi (nosić rękawice, odzież ochronną i, o ile możliwe, maskę twarzową!). W przypadku zanieczyszczenia produktem jakichkolwiek części ciała należy je starannie umyć wodą z mydłem i przepłukać oczy 0,9% (izotonicznym) roztworem chlorku sodu. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnych, zabezpieczonych stanowiskach pracy (pod nawiewem laminarnym), z przykryciem blatu roboczego jednorazowym arkuszem absorpcyjnym nieprzepuszczalnym dla płynów. Zanieczyszczone artykuły stanowią odpady cytostatyczne. Proszę przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących usuwania materiałów o właściwościach cytostatycznych. Kobiety w ciąży nie można dopuszczać do pracy z produktami cytostatycznymi. Roztwór gotowy do stosowania należy przygotowywać poprzez rozpuszczenie zawartości fiolki z produktem Bendamustine Accord wyłącznie w wodzie do wstrzykiwań, w następujący sposób:

1. Przygotowanie koncentratu

- Jedną fiolkę z produktem Bendamustine Accord zawierającą 25 mg bendamustyny chlorowodoru rozpuszcza się najpierw w 10 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie
- Jedną fiolkę z produktem Bendamustine Accord zawierającą 100 mg bendamustyny chlorowodoru rozpuszcza się najpierw w 40 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie

2. Przygotowanie roztworu do infuzji

Gdy tylko uzyska się przejrzysty roztwór (na ogół po 5–10 minutach), całkowitą dawkę produktu Bendamustine Accord natychmiast rozpuszcza się w 0,9% (izotonicznym) roztworze chlorku sodu w celu uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml. Produktu Bendamustine Accord nie należy rozpuszczać w innych roztworach do infuzji lub wstrzykiwań. Produktu Bendamustine Accord nie należy mieszać w infuzji z innymi substancjami.

3. Podawanie

Roztwór powinien być podawany we wlewie dożylnym przez 30–60 minut. Fiolki są jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pomyłkowe wstrzyknięcie leku do tkanki otaczającej naczynie krwionośne (podanie pozanaczyniowe) powinno być przerwane natychmiast. Po krótkim odessaniu wstrzykniętego płynu igłę należy wysunąć. Lekarz schłodzi miejsce podania pozanaczyniowego i poprosi o uniesienie ramienia. Nie ustalono czy podanie dodatkowych leków takich jak glikokortykosteroidy może przynieść jednoznacznie pozytywny skutek (patrz punkt 4).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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, mikrokryształiczny 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.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 leczenie 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.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Instrukcje dotyczące rekonstytucji 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).

Żółtaczka.

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, neutrofili, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio $>4000/\mu\text{l}$ i $>100\ 000/\mu\text{l}$.

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). Po zastosowaniu bendamustyny, głównie w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem. Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię ($<600/\mu\text{l}$) oraz zmniejszenie liczby ($<200/\mu\text{l}$) 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+ ($<200/\mu\text{l}$), 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.

Rozpoznanie PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi. W przypadku podejrzenia PML należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne i wstrzymać leczenie do momentu upewnienia się, że PML nie występuje.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 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 wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania 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 bendamustyny 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 chlorowodorku leczenie należy przerwać.

Nieczerniakowy rak skóry

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowych raków skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy) u pacjentów, u których stosowano leczenie obejmujące bendamustynę. U każdego pacjenta, zwłaszcza z czynnikami ryzyka raka skóry, zaleca się okresowe badanie skóry.

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 (allopurynol i razburykaza). Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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

Wynaczynienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia 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 lub 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, bendamustyna chlorowodorek wykazywał działanie embrio-/fetoletalne, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Bendamustyna nie powinna być stosowana u kobiet

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Ірина ПОЛОЖЕНКО

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.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyznom mającym partnerki w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia bendamustyną oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

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

Mężczyznom leczonym bendamustyną należy doradzić pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez bendamustynę nieodwracalnej bezpłodności (patrz punkt 4.4).

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 chlorowodorku 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)	Niezbyt 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)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Ірина ПОЛОЖАЄНКО 6

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 torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka 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 anafilaktoidalna,	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność, zawroty głowy		senność, bezgłós	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	wysiłek do osierdza zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca		tachykardia,	migotanie przedsionków

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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		łyśnienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie 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, nefrogenna moczówka prosta
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 aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,				

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Ірина ПОЛОЖАЄНКО

	zwiększenie stężenia mocznika	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

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 niedokrwieniami 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

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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

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 allopurinol 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 na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, chlorowodorek 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 wynosiła trzy. Mediana kursów wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Bendamustyny chlorowodorek 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 wynosiła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyny była na ogół dobra.

ВІДПІСЬ ЗОРНИНА ЛОМ
Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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 wynosiła trzy. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła 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 chlorowodorek 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

3121193 ОРИГІНАЛОМ
Ірина ПОЛОЖАЄНКО

wydalalo 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 nieznaczna 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.

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.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Roztwór do infuzji

Udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu po rekonstytucji 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 czystości 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 fiołkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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

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: 29.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.06.2024

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО¹⁴

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Bendamustini hydrochloridum

Nazwa leku to „Bendamustine Accord 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji”, ale w dalszej części ulotki stosowany jest zapis „Bendamustine Accord”.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bendamustine Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bendamustine Accord
3. Jak przyjmować lek Bendamustine Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bendamustine Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bendamustine Accord i w jakim celu się go stosuje

Bendamustine Accord jest lekiem stosowanym do leczenia określonych chorób nowotworowych (lekiem cytotoksycznym).

Bendamustine Accord stosuje się jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu następujących chorób nowotworowych:

- przewlekłej białaczki limfocytowej w sytuacji, gdy nie jest wskazane stosowanie schematu chemioterapii zawierającej fludarabinę,
- chłoniaków nieziarniczych, które nie reagowały lub zbyt krótko reagowały na wcześniejsze leczenie rytuksymabem,
- szpiczaka mnogiego w sytuacji, gdy stosowanie schematu chemioterapii zawierającej talidomid lub bortezomib nie jest wskazane.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bendamustine Accord

Kiedy nie stosować leku Bendamustine Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na bendamustyny chlorowodorek lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- w okresie karmienia piersią; jeśli stosowanie leku Bendamustine Accord jest konieczne w tym okresie, należy zaprzestać karmienia dziecka piersią (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek czynnościowych wątroby);

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

- jeśli u pacjenta występuje zażółcenie skóry lub białkówki oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami krwi (żółtaczką);
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności szpiku kostnego (depresja szpiku kostnego) i duże zmiany w liczbie białych krwinek i płytek krwi;
- jeśli pacjent poddał się dużej operacji chirurgicznej w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie, zwłaszcza z towarzyszącym zmniejszeniem liczby krwinek białych (leukocytopenia);
- jeśli pacjent był szczepiony przeciwko żółtej febrze.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bendamustine Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- w przypadku obniżonej zdolności szpiku kostnego do wytwarzania komórek krwi. Lekarz zbada liczbę białych krwinek oraz płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bendamustine Accord, przed każdym kolejnym cyklem podania leku oraz w trakcie przerw pomiędzy podawaniem leku.
- w przypadku zakażenia. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli tylko wystąpią objawy zakażenia, także gorączka i objawy ze strony płuc.
- w przypadku wystąpienia zmian skórnych podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord. Zmiany te mogą się nasilać.
- jeśli wystąpi bolesna, czerwona lub fioletowa, rozprzestrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) innymi zmianami w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli wcześniej u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączkę.
- w przypadku współistniejącej choroby serca (np. zawału serca, bólu w klatce piersiowej, ciężkich zaburzeń rytmu serca).
- w przypadku odczuwania dolegliwości bólowych, obecności krwi w moczu lub zmniejszonego wydalania moczu. Gdy pacjent jest w zaawansowanym stadium choroby zbędne produkty obumierającej tkanki nowotworowej mogą być usuwane z organizmu z opóźnieniem. Zjawisko to nazywa się zespołem rozpadu guza i może prowadzić do niewydolności nerek i problemów z pracą serca w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki leku Bendamustine Accord. Lekarz powinien upewniać się, że pacjent jest odpowiednio nawodniony i może podać inne leki zapobiegające temu zjawisku.
- w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub reakcji nadwrażliwości. Należy obserwować miejsce podania leku po pierwszym cyklu leczenia.
- należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli w dowolnym momencie w trakcie lub po zakończeniu leczenia u pacjenta zaobserwuje się następujące objawy: utrata pamięci, problemy z myśleniem, trudności z chodzeniem lub utrata wzroku — mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ale ciężkim zakażeniem mózgu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML), co może być śmiertelne.
- w razie zaobserwowania jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych, należy skontaktować się z lekarzem, ze względu na zwiększone ryzyko pewnych rodzajów raka skóry (nieczerniakowy rak skóry) występujących podczas stosowania tego leku.

Lek Bendamustine Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W przypadku stosowania leku Bendamustine Accord w połączeniu z innymi lekami, które hamują powstawanie krwi w szpiku kostnym, może dojść do nasilenia jego wpływu na czynność szpiku kostnego.

Lek Bendamustine Accord stosowany w połączeniu z lekami, które wpływają na odpowiedź immunologiczną, może pogłębiać ten efekt.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ирина ПОЛОЖАЕНКО

Leki cytostatyczne mogą zmniejszać skuteczność szczepionek zawierających żywe wirusy. Leki cytostatyczne zwiększają dodatkowo ryzyko zakażenia po szczepieniu żywymi szczepionkami (np. szczepionkami przeciwwirusowymi).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lek Bendamustine Accord może powodować uszkodzenia w materiale genetycznym oraz powoduje wady rozwojowe u zwierząt. Nie należy stosować leku Bendamustine Accord w trakcie ciąży chyba, że lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne. Nie należy zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia należy porozmawiać z lekarzem o możliwych działaniach niepożądanych u nienarodzonego dziecka oraz poddać się badaniom genetycznym, jeśli zostanie to zalecone.

Kobiety w wieku rozrodczym, zdolne do poczęcia, powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno przed jak i w trakcie leczenia lekiem Bendamustine Accord. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Bendamustine Accord powinna natychmiast poinformować o tym fakcie lekarza oraz poddać się badaniom genetycznym.

Karmienie piersią

Leku Bendamustine Accord nie można stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie lekiem Bendamustine Accord jest konieczne, pacjentka musi przerwać karmienie dziecka piersią. Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności, aby ich partnerka nie zaszła w ciążę podczas leczenia lekiem Bendamustine Accord oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Mężczyznom otrzymującym lek Bendamustine Accord zaleca się, aby nie planowali poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady w sprawie możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wystąpienia trwałej bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Bendamustine Accord ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych, jeśli występują u pacjenta takie działania niepożądane jak zawroty głowy, kłopoty z koordynacją.

3. Jak przyjmować lek Bendamustine Accord

Lek należy stosować zawsze dokładnie zgodnie ze wskazaniem lekarza lub farmaceuty.

W razie wątpliwości należy porozumieć się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Bendamustine Accord podaje się dożylnie, przez 30-60 min, w różnych dawkach, pojedynczo jako jedyny lek przeciwnowotworowy (w monoterapii) albo w skojarzeniu z innymi lekami.

Leczenia nie należy zaczynać, jeżeli liczba krwinek białych (leukocytów) i/lub płytek krwi obniży się poniżej ustalonego przez lekarza poziomu. Lekarz będzie badał te parametry w regularnych odstępach czasu.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Przewlekła białaczka limfocytowa

Bendamustine Accord 100 mg/m ² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała)	w dniach 1. + 2.
Powtórzyć cykl po 4 tygodniach, do 6-ciu razy	

Chłoniaki nieziarnicze

Bendamustine Accord 120 mg/m ² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała)	w dniach 1. + 2.
Powtórzyć cykl po 3 tygodniach, co najmniej 6 razy	

Szpiczak mnogi

Bendamustine Accord 120 - 150 mg/m ² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała)	w dniach 1. + 2.
Prednizon 60 mg/m ² powierzchni ciała (przeliczone w oparciu o wzrost i masę ciała) dożylnie lub doustnie	w dniach 1. - 4.
Powtórzyć cykl po 4 tygodniach, co najmniej 3 razy	

Leczenie powinno zostać przerwane, gdy liczba białych krwinek (leukocytów) i (lub) płytek krwi obniży się odpowiednio poniżej ustalonego przez lekarza poziomu. Leczenie będzie można kontynuować, gdy liczba białych krwinek i płytek krwi wzrośnie.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Zależnie od stopnia zaburzeń czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki (o 30% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby).

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki, jeśli u pacjenta występuje niewydolność nerek.

Lekarz prowadzący podejmie decyzję, czy niezbędna jest korekta dawki.

Sposób podawania

Terapię lekiem Bendamustine Accord powinni podejmować wyłącznie lekarze doświadczeni w leczeniu nowotworów. Lekarz poda pacjentowi odpowiednią dawkę leku Bendamustine Accord i zastosuje niezbędne środki ostrożności.

Lekarz prowadzący będzie podawał roztwór do infuzji po przygotowaniu go zgodnie z zaleceniami. Roztwór jest podawany dożylnie w postaci krótkotrwałego wlewu przez 30–60 minut.

Czas leczenia

Nie ustalono ogólnie obowiązującego limitu czasu leczenia lekiem Bendamustine Accord.

Długość leczenia zależy od choroby oraz tego jak pacjent odpowiada na leczenie.

W przypadku wątpliwości lub pytań dotyczących leczenia lekiem Bendamustine Accord należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Bendamustine Accord

W przypadku pominięcia dawki leku Bendamustine Accord lekarz na ogół będzie kontynuował jego stosowanie według przyjętego schematu dawkowania.

Przerwanie stosowania leku Bendamustine Accord

Lekarz prowadzący podejmie decyzję, czy przerwać leczenie lub czy zmienić lek na inny.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z działań niepożądanych opisanych poniżej mogą zostać rozpoznane dopiero po wykonanych badaniach i ocenie wyników przeprowadzonej przez lekarza.

Bardzo rzadko po niezamierzonym wstrzyknięciu leku Bendamustine Accord do tkanki poza naczyniem krwionośnym (podanie pozanaczyniowe; wynaczynienie) obserwowano zmiany tkankowe (martwica). Objawem podania leku poza naczynie krwionośne może być uczucie pieczenia w miejscu wprowadzenia igły. Konsekwencją podania leku w ten sposób może być ból i złe gojenie skóry.

Działaniem niepożądanym leku Bendamustine Accord ograniczającym wielkość dawki są zaburzenia czynności szpiku kostnego, które jednak na ogół powracają do normy po leczeniu. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może prowadzić do zmniejszenia liczby krwinek, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia, krwawień lub niedokrwistości.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Zmniejszenie liczby krwinek białych (komórek odpornościowych)
- Zmniejszenie zawartości czerwonego barwnika (hemoglobiny: białka czerwonych krwinek odpowiedzialnego za transport tlenu do komórek)) we krwi
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi)
- Zakażenia
- Mdłości (nudności)
- Wymioty
- Zapalenie błony śluzowej
- Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (produkt przemiany materii w mięśniach)
- Zwiększenie stężenia mocznika w surowicy (produkt przemiany materii w organizmie)
- Gorączka
- Osłabienie
- Ból głowy

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Krwawienie (krwotok)
- Zaburzenia metabolizmu związane z uwolnieniem zawartości komórek nowotworowych do układu krwionośnego
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może spowodować błąd skóry i osłabienie lub duszność (anemia, niedokrwistość)
- Mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (rodzaj białych krwinek ważnych dla zwalczania zakażeń)
- Reakcje nadwrażliwości, takie jak alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AspAT / AlAT (co może wskazywać na stan zapalny lub uszkodzenia komórek wątroby)
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej (enzym wytwarzany głównie w wątrobie oraz kościach)
- Zwiększenie stężenia barwnika żółci (barwnik żółci powstający podczas rozpadu czerwonych krwinek)
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi (jest on potrzebny do prawidłowego działania komórek nerwowych oraz mięśni, w tym mięśnia sercowego)
- Zaburzenia czynności serca

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

- Zaburzenia rytmu serca (arytmia)
- Niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie lub nadciśnienie)
- Zaburzenia czynności płuc
- Biegunka
- Zaparcia
- Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- Utrata apetytu
- Wypadanie włosów
- Zmiany skórne
- Brak miesiączek (zanik miesiączki)
- Ból
- Bezsenność
- Drżenie
- Odwodnienie
- Zawroty głowy
- Swędząca wysypka (pokrzywka)

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Nagromadzenie płynu w worku osierdziowym (wyciek płynu do przestrzeni osierdziowej)
- Nieskuteczne wytwarzanie komórek krwi w szpiku kostnym (gąbczastej strukturze wewnątrz kości)
- Ostra białaczka
- Zawał serca, ból w klatce piersiowej
- Niewydolność serca

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- Zakażenie krwi (posocznica)
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne)
- Objawy podobne do reakcji anafilaktycznych (reakcje anafilaktoidalne)
- Senność
- Utrata głosu (afonia)
- Ostra zapaść krążeniowa (zatrzymanie przepływu krwi, głównie pochodzenia sercowego, co prowadzi do niedotlenienia i niedożywienia komórek i niemożności wydalenia toksyn)
- Zaczerwienienie skóry (rumień)
- Zapalenie skóry
- Swędzenie (świąd)
- Wysypka skórna (osutka plamista)
- Nadmierne pocenie się
- Osłabienie czynności szpiku kostnego, mogące powodować pogorszenie samopoczucia lub być widoczne w wynikach badania krwi

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- Pierwotne atypowe zapalenie płuc
- Rozpad krwinek czerwonych
- Gwałtowny spadek ciśnienia krwi czasami z reakcjami skórnymi (wstrząs anafilaktyczny)
- Zaburzenie zmysłu smaku
- Zmiana czucia (parestezje)
- Złe samopoczucie i ból kończyn (neuropatia obwodowa)
- Ciężki stan powodujący blokadę specyficznego receptora w układzie nerwowym
- Choroby układu nerwowego
- Brak koordynacji ruchów (ataksja)
- Zapalenie mózgu

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

- Przyspieszenie czynności serca (częstoskurcz, tachykardia)
- Zapalenie żył
- Powstawanie tkanki w płucach (włóknienie płuc)
- Krwotoczne zapalenie przełyku
- Krwawienie z żołądka lub przełyku
- Bezpłodność
- Niewydolność wielonarządowa

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Niewydolność nerek
- Niewydolność wątroby
- Nieregularne lub przyspieszone bicie serca (migotanie przedsionków)
- Bolesna czerwona lub fioletowa rozprzestrzeniająca się wysypka z pęcherzami i (lub) inne zmiany w obrębie błony śluzowej (np. w ustach i na wargach), zwłaszcza jeśli uprzednio u pacjenta stwierdzono wrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączkę.
- Wysypka polekowa w terapii skojarzonej z rytuksymabem
- Zapalenie płuc
- Krwawienie z płuc
- Nadmierne oddawanie moczu, także w nocy i nadmierne pragnienie nawet po wypiciu płynów (nefrogena moczówka prosta)

Istnieją doniesienia o rozwoju nowotworów (zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej, raka odoskrzelowego) u pacjentów stosujących lek Bendamustine Accord. Jednak związek pomiędzy ich wystąpieniem a zastosowaniem leku Bendamustine Accord nie został jednoznacznie ustalony.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych (częstość nieznana): Ciężkie wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Mogą one występować jako czerwone lub okrągłe plamki na skórze, często z centralnymi pęcherzami na tułowi, łuszczeniem skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu i może je poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne.

Rozległa wysypka, duża temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych i objawy obejmujące różne narządy (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, zwana też zespołem DRESS lub zespołem nadwrażliwości na leki).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bendamustine Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po Termin ważności (EXP).
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Uwaga dotycząca okresu ważności leku po otwarciu opakowania lub przygotowaniu roztworu
Roztwór do infuzji przygotowany zgodnie z zaleceniami opisanymi na końcu tej ulotki jest stabilny w polietylenowych workach przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C. Bendamustine Accord nie zawiera środków konserwujących.
Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.
Użytkownik odpowiada za zachowanie aseptycznych warunków.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bendamustine Accord

Substancją czynną leku jest bendamustyny chlorowodorek.
1 fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).
1 fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).
Po rekonstrukcji 1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego).

Pozostałe składniki to: mannitol.

Jak wygląda lek Bendamustine Accord i co zawiera opakowanie

Fiolka ze szkła oranżowego typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Lek Bendamustine Accord dostępny jest w opakowaniach zawierających 5, 10 lub 20 fiolek zawierających 25 mg bendamustyny chlorowodoru i 1 lub 5 fiolek zawierających 100 mg bendamustyny chlorowodoru.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Tel: + 48 22 577 28 00

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

 Ірина ПОЛОЖАЄНКО⁸

Wytwórca/Importer

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,
32009 Lamia, Schimatari
Grecja

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego i Zjednoczonym Królestwie (Irlandii Północnej) pod następującymi nazwami:

Nazwa Państwa Członkowskiego	Nazwa produktu leczniczego
Austria	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bułgaria	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Czechy	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Cypr	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml
Dania	Bendamustinhydrochlorid Accord
Estonia	Bendamustine Accord
Francja	France BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Finlandia	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Grecja	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml powder for concentrated solution for infusion
Hiszpania	Bendamustina Accord 2.5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión
Holandia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Irlandia	Bendamustine 25 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion Bendamustine 100 mg Powder for concentrate for Solution for Infusion
Islandia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennsliðsþykki, lausn
Litwa	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml milteliai koncentratui infuziniam tirpalui
Łotwa	Bendamustine Accord 2.5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Malta	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml Powder for concentrate for solution for infusion
Niemcy	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Norwegia	Bendamustine Accord
Polska	Bendamustine Accord

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

Portugalia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pó para concentrado para solução para perfusão
Rumunia	Bendamustina Accord 2,5 mg/ ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Słowacja	Bendamustine Accord 2,5 mg/ml prášok na infúzny koncentrát
Słowenia	Bendamustine Accord 2,5 mg/ ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Szwecja	Bendamustine Accord 2,5 mg/ ml pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Węgry	Bendamustine Accord 2,5mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ ml Powder for concentrate for solution for infusion
Włochy	Bendamustina Accord

Data ostatniej aktualizacji ulotki: listopad 2025

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podobnie jak w przypadku wszystkich podobnych substancji cytotoksycznych, ze względu na możliwość spowodowania przez lek uszkodzeń genomu i chorób nowotworowych, personel pielęgniarz i lekarzy obowiązują bardziej rygorystyczne niż zwykle środki ostrożności. Podczas obchodzenia się z produktem Bendamustine Accord należy unikać inhalacji (wdychania) leku i jego kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi (nosić rękawice, odzież ochronną i, o ile możliwe, maskę twarzową!). W przypadku zanieczyszczenia produktem jakichkolwiek części ciała należy je starannie umyć wodą z mydłem i przepłukać oczy 0,9% (izotonicznym) roztworem chlorku sodu. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnych, zabezpieczonych stanowiskach pracy (pod nawiewem laminarnym), z przykryciem blatu roboczego jednorazowym arkuszem absorpcyjnym nieprzepuszczalnym dla płynów. Zanieczyszczone artykuły stanowią odpady cytostatyczne. Proszę przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących usuwania materiałów o właściwościach cytostatycznych. Kobiety w ciąży nie można dopuszczać do pracy z produktami cytostatycznymi.

Roztwór gotowy do stosowania należy przygotowywać poprzez rozpuszczenie zawartości fiołki z produktem Bendamustine Accord wyłącznie w wodzie do wstrzykiwań, w następujący sposób:

1. Przygotowanie koncentratu

- Jedną fiołkę z produktem Bendamustine Accord zawierającą 25 mg bendamustyny chlorowodoru rozpuszcza się najpierw w 10 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie
- Jedną fiołkę z produktem Bendamustine Accord zawierającą 100 mg bendamustyny chlorowodoru rozpuszcza się najpierw w 40 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie

2. Przygotowanie roztworu do infuzji

Gdy tylko uzyska się przejrzysty roztwór (na ogół po 5–10 minutach), całkowitą dawkę produktu Bendamustine Accord natychmiast rozpuszcza się w 0,9% (izotonicznym) roztworze chlorku sodu w celu uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml. Produktu Bendamustine Accord nie należy rozpuszczać w innych roztworach do infuzji lub wstrzykiwań. Produktu Bendamustine Accord nie należy mieszać w infuzji z innymi substancjami.

3. Podawanie

Roztwór powinien być podawany we wlewie dożylnym przez 30-60 minut.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО

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

Pomylkowe wstrzyknięcie leku do tkanki otaczającej naczynie krwionośne (podanie pozanaczyniowe) powinno być przerwane natychmiast. Po krótkim odessaniu wstrzykniętego płynu igłę należy wysunąć. Lekarz schłodzi miejsce podania pozanaczyniowego i poprosi o uniesienie ramienia. Nie ustalono czy podanie dodatkowych leków takich jak glikokortykosteroidy może przynieść jednoznacznie pozytywny skutek (patrz punkt 4).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ



Ірина ПОЛОЖАЄНКО