

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БендамусВіста (BendamusVista)

Склад:

діюча речовина: бендамустин;

1 флакон містить 25 мг або 100 мг бендамустину гідрохлориду;

допоміжна речовина: манітол (Е 421).

Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого кольору, мікрокристалічний.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинний препарат, алкілююча сполука.
Код АТХ L01A A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бендамустину гідрохлорид є алкілюючим протипухлинним лікарським засобом із біфункціональною алкілюючою активністю. Антинеопластичний і цитотоксичний ефект бендамустину гідрохлориду пов'язаний переважно з утворенням перехресних зшивок молекул одноланцюгової і дволанцюгової ДНК внаслідок алкілування. В результаті цього порушується матрична функція ДНК та її синтез.

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

Профіль активності бендамустину гідрохлориду проявлявся в клітинах пухлини людини та відрізнявся від такого в інших алкілюючих засобів.

Бендамустину гідрохлорид не демонструє або демонструє лише незначною мірою перехресну резистентність у людських клітинних лініях пухлин із різними механізмами стійкості, що щонайменше частково пояснюється взаємодією з ДНК, яке, порівняно з іншими алкілюючими засобами, триває довше. Крім того, у клінічних дослідженнях було виявлено, що не існує повної перехресної резистентності між бендамустином і антрациклінами або алкілюючими засобами чи ритуксимабом. Оцінювали невелику кількість пацієнтів.

Фармакокінетика.

Розподіл.

Тривалість періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) у 1-й фазі після внутрішньовенної 30-хвилинної інфузії бендамустину в дозі 120 мг/м^2 поверхні тіла становила 28,2 хв. Після внутрішньовенної інфузії лікарського засобу протягом 30 хв центральний об'єм розподілу становив 19,3 л. Після болюсного внутрішньовенного введення лікарського засобу в рівноважному стані об'єм розподілу становив 15,8-20,5 л.

Більше 95 % активної речовини зв'язується з білками плазми крові (головним чином з альбуміном).

Метаболізм.

Бендамустину гідрохлорид метаболізується переважно в печінці. Основним шляхом виведення бендамустину гідрохлориду з організму є його гідроліз з утворенням моногідрокси- і дигідроксибендамустину. В утворенні N-десметилбендамустину та метаболіту гамма-гідроксибендамустину в печінці задіяний ізофермент CYP 1A2 цитохрому P₄₅₀. Інші значні шляхи метаболізму бендамустину включають зв'язування з глутатіоном.

In vitro бендамустин не інгібує CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 і CYP 3A4.

Екскреція

Середнє значення загального кліренсу після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії лікарського засобу 12 особам у дозі 120 мг/м² становило 639,4 мл/хв. Приблизно 20 % уведеної дози екскретувалося зі сечею протягом 24 годин.

Екскретований зі сечею незмінений бендамустин і його метаболіти розподілено у порядку зменшення їх кількості таким чином: моногідроксибендамустин > бендамустин > дигідроксибендамустин > окиснений метаболіт > N-десметилбендамустин. З жовчю виводяться переважно полярні метаболіти.

Фармакокінетика при порушенні функції печінки.

У пацієнтів із 30–70 % пухлинним/метастатичним ураженням органа і незначним зниженням функції печінки (сироватковий білірубін < 1,2 мг/дл) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки і нирок не відзначалося значних відмінностей у показниках: максимальна концентрація бендамустину в плазмі крові (C_{max}), час досягнення максимальної концентрації в крові (t_{max}), площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC), тривалість періоду напіввиведення в бета-фазі (t_{1/2β}), об'єм розподілу, кліренсу та екскреції.

Фармакокінетика при порушенні функції нирок.

У пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв (у тому числі у пацієнтів, які перебувають на діалізі) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки та нирок не зафіксовано значних відмінностей у таких показниках: C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, об'єм розподілу та екскреція.

Пацієнти літнього віку.

У фармакокінетичних дослідженнях брали участь пацієнти віком до 84 років. Віковий фактор не має суттєвого впливу на фармакокінетику бендамустину гідрохлориду.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Терапія першої лінії хронічної лімфоцитарної лейкемії (стадія В та С за класифікацією Vinet), коли не прийнятна комбінована терапія з флударабіном.
- Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби під час або через 6 місяців після лікування ритуксимабом чи терапії, що містила ритуксимаб.
- Терапія першої лінії у комбінації з преднізоном множинної мієломи (за класифікацією Дьюрі-Сальмона – II стадія із прогресуванням або III стадія) у пацієнтів віком від 65 років, для яких неприйнятна трансплантація стовбурових клітин і в яких наявна клінічна нейропатія на момент встановлення діагнозу, коли не прийнятне застосування талідоміду чи бортезоміду.

Протипоказання.

Гіперчутливість до бендамустину гідрохлориду і/або манітолу; період годування груддю; тяжка печінкова недостатність (рівень білірубину > 3,0 мг/дл); жовтяниця; тяжке пригнічення кісткового мозку і виражені зміни кількості формених елементів у крові (зменшення кількості лейкоцитів до < 3 x10⁹/л і/або тромбоцитів < 75 x10⁹/л); хірургічне втручання менш ніж за 30 днів до початку лікування; інфекції, особливо ті, які супроводжуються лейкопенією; період вакцинації проти жовтої гарячки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не виконувалися дослідження *in vivo*.

При одночасному застосуванні лікарського засобу БендамусВіста з мієлосупресивними засобами дія лікарських засобів, що впливають на кістковий мозок, може потенціюватися. Проведення будь-якого лікування, що ослаблює загальний стан пацієнта або пригнічує функцію кісткового мозку, може підсилювати токсичні ефекти лікарського засобу БендамусВіста. Одночасне застосування лікарського засобу БендамусВіста із циклоспорином чи такролімусом може призводити до значної імуносупресії з ризиком розвитку лімфопроліферації. Цитостатики можуть зменшувати вироблення антитіл після вакцинації живими вакцинами та підвищувати ризик виникнення інфекції, що може призвести до

летального наслідку. Ризик підвищується у пацієнтів з ослабленою імунною системою внаслідок основного захворювання.

Бендамустин метаболізується ізоферментом CYP 1A2 цитохрому P₄₅₀ (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким чином, існує потенційна взаємодія з інгібіторами CYP 1A2, такими як флувоксамін, ципрофлоксацин, ацикловір, циметидин.

Особливості застосування.

Мієлосупресія.

У пацієнтів, які застосовують бендамустин, може розвинутися мієлосупресія, тому необхідно проводити контроль рівня лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну і нейтрофілів щонайменше 1 раз на тиждень. Курс терапії лікарським засобом БендамусВіста можна продовжувати при таких показниках: лейкоцити > 4x10⁹/л і тромбоцити > 100 x10⁹/л.

Інфекції.

Повідомлялося про розвиток інфекцій із серйозним, у т.ч. з летальним наслідком, включаючи бактеріальні інфекції (пневмонія та сепсис) та інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (опортуністичні інфекції), такими як збудники пневмоцистної пневмонії, вітряної віспи, і цитомегаловірусом. Рідко інфекція призводила до госпіталізації, септичного шоку та летального наслідку. Пацієнти з нейтропенією і/чи лейкопенією, спричиненою застосуванням бендамустину, більш чутливі до розвитку інфекцій. Повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), включаючи летальні випадки, після застосування бендамустину переважно у поєднанні з ритуксимабом або обінутузумабом. Необхідно враховувати ПМЛ при диференціальній діагностиці у пацієнтів з новими або погіршенням існуючих неврологічних, когнітивних або поведінкових ознак чи симптомів. При підозрі на ПМЛ слід провести відповідні діагностичні дослідження та припинити лікування до виключення ПМЛ.

Лікування бендамустину гідрохлоридом може призвести до тривалої лімфоцитопенії (< 600/мкл) і зниженого рівня CD4-позитивних Т-клітин (Т-хелперів) (< 200/мкл) протягом принаймні 7–9 місяців після завершення лікування. Лімфоцитопенія та зменшення кількості CD4-позитивних Т-клітин виявляється більш вираженим, коли бендамустин застосовують у комбінації з ритуксимабом. Пацієнти з лейкопенією та низькою кількістю CD4-позитивних Т-клітин, що було спричинено застосуванням бендамустину, більш чутливі до розвитку (опортуністичних) інфекцій. Таким чином, пацієнтам необхідно спостерігати за симптомами порушення дихання під час лікування. Пацієнтам із розвитком мієлосупресії внаслідок застосування бендамустину гідрохлориду необхідно звернутися до лікаря, якщо відмічаються прояви інфекції, зокрема гарячка чи респіраторні симптоми. Якщо є ознаки (опортуністичних) інфекцій, слід розглянути необхідність припинення терапії бендамустину гідрохлоридом.

Може виникати реактивація вірусу герпесу.

Реактивація гепатиту В.

Повідомлялося про реактивацію вірусу гепатиту В, що призводить до виникнення гепатиту. У окремих випадках спостерігалася гостра печінкова недостатність, у т.ч. з летальним наслідком. Тому перед застосуванням бендамустину потрібно вжити відповідних превентивних заходів для попередження виникнення гепатиту В: пацієнти мають пройти тест на HBV-інфекцію. До початку лікування пацієнти з позитивними результатами тесту на гепатит В (у тому числі з активним захворюванням) і пацієнти з позитивним результатом щодо HBV-інфекції під час лікування повинні проконсультуватися з лікарем (лікарем-гепатологом). Носії HBV, які потребують лікування бендамустину гідрохлоридом, мають бути під ретельним наглядом для виявлення симптомів активних проявів інфекції HBV протягом всього курсу терапії та протягом декількох місяців після закінчення терапії.

Шкірні реакції.

Зафіксовано реакції з боку шкіри, включаючи висипання, токсичні шкірні реакції та бульозну екзантему. У зв'язку зі застосуванням бендамустину гідрохлориду було зареєстровано випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу, а також системними симптомами (DRESS-синдром), іноді – з летальним наслідком. Деякі реакції

виникали при застосуванні бендамустину гідрохлориду в комбінації з іншими протипухлинними засобами, тому причинно-наслідковий зв'язок чітко встановити не можна. Шкірні реакції, що виникли, можуть прогресувати при продовженні лікування, а їх прояви посилюватися. При прогресуванні шкірних реакцій слід утриматися від застосування бендамустину. При тяжких шкірних реакціях, коли підозрюється причинно-наслідковий зв'язок із бендамустином, потрібно відмінити застосування лікарського засобу.

Серцеві розлади.

Під час застосування лікарського засобу слід контролювати рівень калію в крові та застосовувати препарати калію, якщо його рівень < 3,5 ммоль/л, а також проводити електрокардіографічний моніторинг.

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

Нудота, блювання.

Для симптоматичного лікування нудоти та блювання слід застосовувати протиблювальні лікарські засоби.

Синдром лізису пухлини.

У клінічних дослідженнях повідомлялося про синдром лізису пухлини. Зазвичай він виникає протягом 48 годин після застосування першої дози лікарського засобу і без лікування може призвести до гострої ниркової недостатності та летального наслідку. Превентивні заходи включають адекватну гідратацію, контроль біохімічних показників крові, особливо рівня калію та сечової кислоти. Протягом перших 2 тижнів терапії лікарським засобом БендамусВіста можна розглянути можливість застосування гіпоурикемічних засобів (алопуринолу та розбурикази). Проте при одночасному застосуванні бендамустину та алопуринолу повідомлялося про декілька випадків синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу.

Анафілаксія.

Інфузійні реакції на бендамустин часто виникали у клінічних дослідженнях. Симптоми зазвичай були помірними та включали гарячку, озноб, свербіж та висипання. Рідко виникали тяжкі анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Після першого циклу терапії пацієнта необхідно опитати щодо наявності у нього в анамнезі симптомів, характерних для інфузійних реакцій. Для пацієнтів, у яких у минулому виникали інфузійні реакції, слід розглянути можливість вжиття заходів для попередження даних реакцій, включаючи застосування антигістамінних лікарських засобів, антипіретиків та кортикостероїдів. Пацієнтам, у яких спостерігалися алергічні реакції III ступеня чи вище, не слід повторно призначати даний лікарський засіб.

Контрацепція.

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

Екстравазація.

У разі екстравазації інфузію слід терміново припинити. Після короткої аспірації потрібно вийняти голку. Ділянку екстравазації необхідно охолодити; підняти руку, де відбулась екстравазація. Застосування кортикостероїдів, як і використання допоміжного лікування, не має значного ефекту.

Інші новоутворення.

Існують повідомлення про виникнення вторинних пухлин, у т.ч. про мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні розлади, гостру мієлоїдну лейкемію та карциному бронхів. Зв'язок із бендамустином не визначений.

Немеланомний рак шкіри.

У клінічних дослідженнях підвищений ризик немеланомного раку шкіри (базаліома та плоскоклітинний рак) спостерігався у пацієнтів, які отримували терапію бендамустином. Періодичне обстеження шкіри рекомендується усім пацієнтам, зокрема тим, у кого є фактори ризику раку шкіри.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Недостатньо даних щодо застосування лікарського засобу БендамусВіста під час вагітності. У доклінічних дослідженнях бендамустин чинить ембріо-/фетолетальну, тератогенну та генотоксичну дію. Вагітним не слід призначати лікарський засіб, крім випадків застосування за життєвими показаннями. Жінку потрібно проінформувати про потенційний ризик для майбутньої дитини. При настанні вагітності під час лікування необхідна генетична консультація.

Контрацепція.

Перед та під час лікування бендамустином рекомендується використовувати ефективні методи контрацепції.

Пацієнтам-чоловікам рекомендується уникати батьківства під час терапії і протягом 6 місяців після застосування лікарського засобу. Через імовірність розвитку необоротної безплідності рекомендується консервація сперми до початку лікування бендамустином гідрохлоридом.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає бендамустин у грудне молоко, тому призначення бендамустину гідрохлориду в період годування груддю протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Якщо виникає необхідність у застосуванні бендамустину гідрохлориду в період лактації, годування груддю потрібно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб БендамусВіста має значний вплив на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. Під час лікування бендамустином повідомлялося про атаксію, периферичну нейропатію та сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів необхідно попередити, що у разі виникнення даних реакцій слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Призначений для внутрішньовенного введення протягом 30-60 хв.

Лікарський засіб БендамусВіста застосовують тільки під контролем лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії. Під час застосування лікарського засобу слід суворо дотримуватися інструкції щодо його застосування.

Пригнічення функції кісткового мозку пов'язане з підвищенням гематологічної токсичності хіміотерапії. Лікування бендамустином не слід розпочинати, якщо в периферичній крові кількість лейкоцитів $< 3 \times 10^9/\text{л}$ і/або кількість тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$ (див. розділ «Протипоказання»).

Моноterapia хронічної лімфоцитарної лейкемії.

Лікарський засіб вводять у дозі $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ у 1-й і 2-й день курсу; курс повторюють кожні 4 тижні.

Моноterapia індолентних неходжкінських лімфом, рефрактерних до ритуксимабу.

Вводять у дозі $120 \text{ мг}/\text{м}^2$ у 1-й і 2-й день курсу; курс повторюють кожні 3 тижні.

Множинна мієлома

Застосовують у дозі $120\text{-}150 \text{ мг}/\text{м}^2$ у 1-й і 2-й день курсу, в дозі $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ щодня з 1-го по 4-й день курсу з преднізолоном внутрішньовенно або перорально; курс повторюють кожні 4 тижні.

Лікування бендамустином необхідно припинити, якщо в периферичній крові кількість лейкоцитів $< 3 \times 10^9/\text{л}$ і/або кількість тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$. Лікування можна продовжити

при підвищенні кількості лейкоцитів до $> 4 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцитів до $> 100 \times 10^9/\text{л}$. Зниження лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів зазвичай спостерігається на 14–20-й день, відновлення – через 3-5 тижнів. Під час терапії лікарським засобом рекомендовано проводити контроль показників крові (див. розділ «Особливості застосування»). При негематологічній токсичності зниження дози повинно базуватися на погіршенні загальних критеріїв токсичності при попередньому курсі лікування. Рекомендовано знизити дозу на 50 % при 3-му рівні загальних критеріїв токсичності, припинити застосування лікарського засобу – при 4-му рівні загальних критеріїв токсичності.

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

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.

На підставі фармакокінетичних даних немає необхідності в корекції дози для пацієнтів з помірно зниженою функцією печінки (рівень білірубину в сироватці крові $< 1,2$ мг/дл). Рекомендується зниження дози лікарського засобу на 30 % для пацієнтів зі середнім ступенем печінкової недостатності (рівень білірубину в сироватці крові $1,2\text{--}3$ мг/дл). Немає даних щодо застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (рівень білірубину в сироватці крові > 3 мг/дл) (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

На підставі фармакокінетичних даних немає необхідності в корекції дози для пацієнтів із кліренсом креатиніну > 10 мл/хв. Обмежений досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Рекомендації щодо приготування розчину для інфузії.

При приготуванні розчину органи дихання, шкіра та слизові оболонки медичного персоналу повинні бути захищені (одягнути рукавички та захисний одяг). При попаданні лікарського засобу на шкіру та слизові оболонки необхідно промити їх водою з милом, при попаданні в очі – промити фізіологічним сольовим розчином. Якщо можливо, рекомендовано користуватися одноразовими спеціальними засобами захисту з водонепроникною абсорбуючою поверхнею. Вагітні жінки не повинні розводити цитостатики.

Для приготування розчину вміст флакона розчиняють у воді для ін'єкцій, як зазначено нижче:

у флакон, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, додають 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують;

у флакон, що містить 100 мг бендамустину гідрохлориду, додають 40 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують.

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

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

Необхідно дотримуватися правил асептики.

Діти.

Лікарський засіб БендамусВіста не застосовують дітям через відсутність даних щодо ефективності та безпеки його застосування.

Передозування.

Максимальною переносимою дозою було $280 \text{ мг}/\text{м}^2$ у вигляді 30-хвилинної інфузії 1 раз кожні 3 тижні.

Симптоми. Серцеві явища загальних критеріїв токсичності II ступеня проявлялися ішемічними змінами на ЕКГ та оцінювалися як пограничні дози.

У подальшому дослідженні при проведенні 30-хвилинної інфузії в 1-й та 2-й день курсу кожні 3 тижні максимальна переносима доза становила $180 \text{ мг}/\text{м}^2$. Дозолімітуючою токсичністю була тромбоцитопенія IV ступеня. У цій схемі лікування серцева токсичність не була дозолімітуючою токсичністю. При передозуванні можливе посилення проявів побічних реакцій.

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями бендамустину гідрохлориду є гематологічні побічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія), шкірна токсичність (алергічні реакції), конституційні симптоми (гарячка), шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання).

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

Інфекції та інвазії:

дуже часто: інфекції; NOS,* включаючи опортуністичні інфекції (наприклад, герпес оперізувальний, цитомегаловірус, гепатит В);

нечасто: пневмоцистна пневмонія;

рідко: сепсис;

дуже рідко: первинна атипова пневмонія.

Новоутворення доброякісні, злоякісні:

часто: синдром лізису пухлини;

нечасто: мієлодиспластичний синдром, гостра мієлоїдна лейкемія.

З боку крові і лімфатичної системи:

дуже часто: лейкопенія, NOS,* тромбоцитопенія, лімфопенія;

часто: кровотечі, анемія, нейтропенія;

нечасто: панцитопенія;

рідко: ураження кісткового мозку;

дуже рідко: гемоліз.

З боку імунної системи:

часто: реакції гіперчутливості NOS*;

рідко: анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція;

дуже рідко: анафілактичний шок.

З боку нервової системи:

дуже часто: головний біль;

часто: безсоння, запаморочення;

рідко: сонливість, афонія;

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

З боку серця:

часто: кардіальна дисфункція, зокрема відчуття серцебиття, стенокардія, аритмія;

нечасто: випіт у порожнину перикарда, інфаркт міокарда, серцева недостатність;

дуже рідко: тахікардія;

частота невідома: миготлива аритмія.

Судинні розлади:

часто: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія;

рідко: гостра циркуляторна (судинна) недостатність;

дуже рідко: флебіт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

часто: легенева дисфункція;

дуже рідко: фіброз легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто: нудота, блювання;

часто: діарея, запор, стоматит;

дуже рідко: геморагічний езофагіт, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку шкіри і підшкірної жирової клітковини:

часто: алопеція, шкірні розлади NOS*;

частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром*);

рідко: еритема, дерматит, свербіж, висипання (включаючи макулопапульозні), гіпергідроз.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз:

часто: аменорея;

дуже рідко: безпліддя.

Гепатобіліарні розлади:

частота невідома: печінкова недостатність.

Загальні розлади та зміни в місці введення:

дуже часто: запалення слизових оболонок, слабкість, пірексія;

часто: біль, гарячка, дегідратація, анорексія;

дуже рідко: поліорганна недостатність.

Лабораторні дослідження:

дуже часто: зниження гемоглобіну, підвищення креатиніну та сечовини;

часто: підвищення активності аланінамінотрансферази/аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, рівня білірубину, гіпокаліємія.

З боку нирок та сечостатевої системи:

частота невідома: ниркова недостатність.

NOS = не вказано інше

(* = комбінована терапія з ритуксимабом).

Зафіксовано декілька випадків синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, які застосовували бендамустин гідрохлорид у комбінації з алопуринолом і/або ритуксимабом.

Спостерігалось зниження кількості лімфоцитів. Можливе зниження співвідношення CD4/CD8. У пацієнтів з імуносупресією може підвищуватися ризик інфекцій (наприклад, оперізувального лишая).

Були окремі повідомлення про некроліз, токсичний епідермальний некроліз, синдром лізису пухлини та анафілаксію після випадкового введення лікарського засобу поза судину. Повідомлялося про виникнення вторинних пухлин, у т. ч. про мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні розлади, гостру мієлоїдну лейкемію та карциному бронхів. Ризик мієлодиспластичного синдрому та гострої мієлоїдної лейкемії підвищується у пацієнтів, які отримують алкілюючі засоби (включаючи бендамустин). Виникнення вторинних пухлин може розвинути через кілька років після того, як хіміотерапію було припинено.

Можливі пригнічення функції кісткового мозку, кропив'янка, місцеве подразнення та тромбоемболія, некроз м'яких тканин після випадкового введення лікарського засобу поза судину, панцитопенія, головний біль, запаморочення, фібриляція передсердь, реактивація вірусу гепатиту В.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 25 мг або по 100 мг порошку у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

та

Сінтон с.р.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, н°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія

та

Брненска 32/ср. 597, Бланско, 67801, Чеська Республіка.