

І Н С Т Р У К Ц І Я для медичного застосування лікарського засобу

БЕНДАМУСТИН (BENDAMUSTINE)

Склад:

діюча речовина: бендамустин;

1 флакон містить 25 мг або 100 мг бендамустину гідрохлориду;

допоміжна речовина: маніт (Е 421).

1 мл відновленого концентрату містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду.

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

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізований порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Бендамустин.
Код АТХ L01A A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бендамустину гідрохлорид – алкілюючий протипухлинний лікарський засіб. Антинеопластичний і цитотоксичний ефект бендамустину гідрохлориду переважно пов'язаний з утворенням перехресних зв'язок молекул одноланцюгової та дволанцюгової ДНК внаслідок алкілювання. В результаті цього порушується матрична функція ДНК та її синтез. Протипухлинна дія бендамустину гідрохлориду доведена кількома дослідженнями *in vitro* на різних клітинних лініях пухлин людини (рак молочної залози, недрібноклітинний та дрібноклітинний рак легень, карцинома яєчників та різні типи лейкемії) і дослідженнями *in vivo* на різних експериментальних моделях ракових пухлин у тварин та людини (меланома, рак молочної залози, саркома, лімфома, лейкемія та дрібноклітинний рак легень).

Бендамустину гідрохлорид виявляє профіль активності на клітинних лініях пухлин людини, який відрізняється від такого в інших алкілюючих засобів. Діюча речовина не демонструє або демонструє лише незначною мірою перехресну резистентність у людських клітинних лініях пухлини з різними механізмами резистентності принаймні частково через порівняно персистентну взаємодію з ДНК. Крім того бендамустин виявляє лише часткову перехресну резистентність з антрациклінами, алкілюючими засобами та ритуксимабом. Проте кількість проаналізованих пацієнтів невелика.

Фармакокінетика.

Розподіл

Період напіввиведення в бета-фазі $t_{1/2\beta}$ після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 120 мг/м² поверхні тіла становить 28,2 хвилини.

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

Після болюсного внутрішньовенного введення в рівноважному стані об'єм розподілу становить 15,8-20,5 л.

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

Метаболізм

Основним шляхом кліренсу бендамустину є його гідроліз з утворенням моногідрокси- та дигідроксибендамустину. В утворенні N-десметилбендамустину та гамма-гідрокси-

бендамустину в печінці задіяний ізофермент (СYP) 1A2 цитохрому P450. Іншим основним шляхом метаболізму бендамустину є кон'югація з глутатіоном.

Дослідження *in vitro* показали, що бендамустин не інгібує ферменти СYP 1A4, СYP 2C9/10, СYP 2D6, СYP 2E1 та СYP 3A4.

Виведення

Середній загальний кліренс після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 120 мг/м² поверхні тіла становить 639,4 мл/хв. Приблизно 20 % введеної дози виводиться із сечею протягом 24 годин. Екскретований із сечею незмінений бендамустин і його метаболіти розподілено у порядку зменшення їх кількості наступним чином: моногідроксибендамустин > бендамустин > дигідроксибендамустин > окислений метаболіт > N-десметилбендамустин. Із жовчю виводяться переважно полярні метаболіти.

Печінкова недостатність

У пацієнтів з 30-70 % пухлинним ураженням печінки та незначною печінковою недостатністю (рівень білірубину в сироватці крові < 1,2 мг/дл) фармакокінетична поведінка препарату не змінюється. Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки і нирок не було виявлено достовірних розходжень в показниках C_{max} (максимальна концентрація в плазмі крові), t_{max} (час досягнення максимальної концентрації), AUC (площа під кривою залежності концентрації від часу), $t_{1/2\beta}$ (період напіввиведення в бета-фазі), об'єму розподілу та кліренсу. AUC та загальний кліренс бендамустину обернено пропорційні рівню білірубину в сироватці крові.

Ниркова недостатність

Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки і нирок у пацієнтів з кліренсом креатиніну > 10 мл/хв (в т. ч. у пацієнтів, що перебувають на діалізі) достовірних відмінностей в показниках C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, об'єму розподілу та кліренсу не виявлено.

Пацієнти літнього віку

У фармакокінетичних дослідженнях брали участь пацієнти віком до 84 років. Очевидно, віковий фактор не впливає на фармакокінетику бендамустину.

Клінічні характеристики.

Показання:

Терапія першої лінії хронічної лімфоцитарної лейкемії (стадія В або С за класифікацією Біне), коли не прийнятна комбінована хіміотерапія із застосуванням флударабіну.

Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби або через 6 місяців після лікування ритуксимабом або терапії, що містила ритуксимаб.

Терапія першої лінії в комбінації з преднізоном множинної мієломи (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона) у пацієнтів віком понад 65 років, яким не можна провести трансплантацію аутологічних стовбурових клітин і у яких було виявлено клінічну невропатію під час діагностування, що виключає можливість застосуванням талідоміду або бортезомібу.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до бендамустину гідрохлориду і/або манітолу;
- вагітність, передбачувана вагітність, період годування груддю;
- помірна та тяжка печінкова недостатність;
- жовтяниця;
- тяжке пригнічення кісткового мозку і виражені зміни кількості формених елементів у крові;
- хірургічне втручання менш ніж за 30 днів до початку лікування;
- інфекції, особливо ті, які супроводжуються лейкопенією (ризик генералізації інфекції);
- вакцинація проти жовтої лихоманки;
- дитячий вік.

Особливі заходи безпеки.

При роботі з препаратом Бендамустин слід уникати вдихання, контакту зі шкірою або слизовими оболонками (необхідно користуватися рукавичками та захисним одягом) Забруднені ділянки тіла слід ретельно промити водою з милом, очі промити фізіологічним розчином. При можливості рекомендується працювати на спеціальних безпечних робочих місцях (з ламінарним потоком повітря). Вагітні жінки не допускаються до роботи з цитостатиками.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні комбінації бендамустину гідрохлориду з мієлосупресивними засобами дія бендамустину гідрохлориду та/або одночасно застосованих препаратів, що діють на кістковий мозок, може потенціюватися. Будь-яка терапія, при якій погіршується загальний стан пацієнта або пригнічується функція кісткового мозку, може підсилювати токсичність бендамустину гідрохлориду.

Комбінація бендамустину гідрохлориду з циклоспорином або такролімусом може призвести до надмірної імуносупресії з ризиком лімфопроліферації.

Цитостатики можуть впливати на вироблення антитіл після вакцинації живою противірусною вакциною та підвищувати ризик інфекції, що може призвести до летального наслідку. Ризик підвищується у пацієнтів, в яких імунітет вже ослаблений через основне захворювання.

Метаболізм бендамустину пов'язаний з ізоферментом цитохрому P450 (CYP) 1A2. Отже, існує можливість взаємодії з інгібіторами CYP1A2, наприклад з флувоксаміном, ципрофлоксацином, ацикловіром та циметидином.

Особливості застосування.

Мієлосупресія

У пацієнтів, які приймають бендамустину гідрохлорид, може розвинутися мієлосупресія. Тому рівень лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну та нейтрофілів потрібно контролювати щонайменше 1 раз на тиждень. Перед початком наступного циклу терапії рекомендовані такі показники: кількість лейкоцитів та/або тромбоцитів > 4000/мкл або > 100 000/мкл відповідно.

Інфекції

Є повідомлення про розвиток інфекцій, в т. ч. пневмонії та сепсису. Рідко інфекція супроводжувалася госпіталізацією, септичним шоком та смертю. Після лікування бендамустину гідрохлоридом більше схильні до інфекцій пацієнти з нейтропенією та/або лімфопенією. Пацієнтам з мієлосупресією після лікування бендамустину гідрохлоридом слід звернутися до лікаря, якщо в них виникають ознаки інфекції, зокрема гарячка або респіраторні симптоми.

Повідомлялося про ре активацію вірусу гепатиту В що призводить до виникнення гепатиту, у т.ч. з летальним наслідком. Тому перед застосуванням бендамустину потрібно вжити відповідних превентивних заходів для попередження виникнення гепатиту В: періодично контролювати функцію печінки та визначати маркери гепатиту В; проводити відповідне лікування і/або превентивне лікування.

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

Існують повідомлення щодо виникнення вторинних пухлин, включаючи мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні розлади, гостру мієлоїдну лейкемію та карциному бронхів. Зв'язок з бендамустином не визначався.

Реакції з боку шкіри

Є повідомлення про реакції з боку шкіри: висип, токсичні шкірні реакції та бульозна екзантема. Деякі реакції виникали при застосуванні комбінації бендамустину гідрохлориду з іншими протипухлинними засобами, хоча прямий зв'язок не доведений. Шкірні реакції можуть прогресувати, а ступінь їх тяжкості може посилюватися в ході подальшого лікування. Якщо шкірні реакції погіршуються, застосування препарату Бендамустин слід тимчасово припинити. При виникненні тяжких шкірних реакцій, вірогідно пов'язаних із застосуванням бендамустину гідрохлориду, лікування слід відмінити.

Серцеві розлади

Під час лікування бендамустину гідрохлоридом слід постійно контролювати концентрацію калію в крові. Якщо $K^+ < 3,5$ мЕкв/л, слід призначити додатковий прийом калію та зробити ЕКГ.

Нудота, блювання

Для симптоматичного лікування нудоти та блювання можна призначати протиблювотні засоби.

Синдром лізису пухлини

Під час проведення досліджень повідомлялося про синдром лізису пухлини, пов'язаний з лікуванням бендамустину гідрохлоридом. Як правило, він виникає протягом 48 годин після прийому першої дози бендамустину гідрохлориду і, якщо не надати медичну допомогу, може призвести до гострої ниркової недостатності та смерті. Запобіжними заходами вважаються ретельний контроль ступеня зневоднення та біохімічного аналізу крові, зокрема рівнів калію та сечової кислоти. Можна розглянути застосування алопуринолу протягом перших одного-двох тижнів лікування бендамустину гідрохлоридом, хоча це не вважається обов'язковим. Крім того, при одночасному застосуванні бендамустину гідрохлориду та алопуринолу було зареєстровано кілька випадків появи синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу.

Анафілаксія

Під час проведення досліджень часто виникали інфузійні реакції на бендамустину гідрохлорид. Зазвичай симптоми незначні та проявляються гарячкою, ознобом, свербіжем і шкірними висипами. Рідко виникали анафілактичні та анафілактоїдні реакції. Після першого циклу лікування слід опитати пацієнтів щодо наявності симптомів, які вказують на інфузійні реакції. Пацієнтам, у яких виникали інфузійні реакції, слід розглянути застосування заходів для попередження тяжких реакцій, наприклад призначити антигістамінні засоби, антипіретики та кортикостероїди.

Пацієнтам, у яких виникали реакції алергічного типу 3 ступеня або важчі, препарат зазвичай не призначається повторно.

Контрацепція

Бендамустину гідрохлорид має тератогенні та мутагенні властивості.

Жінкам не можна вагітніти під час лікування. Пацієнти чоловічої статі повинні застосовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та 6 місяців після його закінчення. Слід проконсультуватися щодо консервації сперми до початку лікування бендамустину гідрохлоридом через можливе необоротне безпліддя.

Екстравазальне введення

При випадковому екстравазальному введенні слід негайно припинити ін'єкцію. Перед видаленням голки необхідно аспірувати препарат, що потрапив у тканини поза судиною. Після цього уражену ділянку необхідно охолодити. Руку слід тримати в піднятому положенні. Додаткове лікування, наприклад застосування кортикостероїдів, не дає видимої користі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування бендамустину гідрохлориду вагітним жінкам обмежені. Доклінічні дослідження виявили, що бендамустину гідрохлорид демонструє ембріо/фетолетальну, тератогенну та генотоксичну дію. Під час вагітності Бендамустин можна застосовувати тільки за життєвими показниками. Слід проінформувати жінку про ризик для майбутньої дитини. Якщо лікування бендамустину гідрохлоридом під час вагітності абсолютно необхідне або якщо вагітність настає під час лікування, пацієнтку слід поінформувати про ризик для майбутньої дитини та проводити постійний контроль. Слід розглянути можливість генетичної консультації.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає бендамустину гідрохлорид у грудне молоко. Отже, Бендамустин протипоказаний в період годування груддю. Протягом лікування із застосуванням препарату Бендамустин годування груддю необхідно припинити.

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

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилися. Проте повідомлялося про порушення координації рухів, периферичну нейропатію та безсоння під час лікування бендамустину гідрохлоридом. Пацієнтів слід проінформувати, що у разі виникнення зазначених симптомів вони мають уникати потенційно небезпечної діяльності, наприклад керування автомобілем та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій розчиняють у воді для ін'єкцій, розводять розчином натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %), після чого здійснюють внутрішньовенну інфузію. Слід застосовувати асептичні методи роботи. Після приготування препарат застосовувати одразу.

Відновлення

У флакон з препаратом Бендамустин, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, додають 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують.

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

Відновлений концентрат містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду на 1 мл та являє собою прозорий безбарвний розчин.

Розведення

Одразу після отримання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) загальну рекомендовану дозу препарату Бендамустин розводять 0,9 % розчином натрію хлориду, при цьому кінцевий об'єм розчину повинен бути близько 500 мл.

Бендамустин розчиняють тільки в 0,9 % розчині натрію хлориду, не можна застосовувати інші розчини для ін'єкцій.

Застосування

Розчин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Флакони призначені тільки для одноразового використання.

Інфузію потрібно здійснювати під наглядом лікаря, який має кваліфікацію та досвід роботи з засобами для хіміотерапії.

Препарат не слід застосовувати, якщо спостерігаються будь-які видимі ознаки пошкодження або дефекту флакона. Після розчинення та розведення препарат слід візуально перевірити на наявність механічних включень або зміни кольору. Розчин можна використовувати, тільки якщо він прозорий і не містить сторонніх часток.

Невикористаний препарат або відходи матеріалів слід утилізувати згідно з вимогами місцевого законодавства.

Порушення функції кісткового мозку пов'язане з підвищеною гематологічною токсичністю, викликаною хіміотерапією. Не можна починати лікування, якщо рівень лейкоцитів та/або тромбоцитів < 3000/мкл або <75 000/мкл, відповідно.

Монотерапія при хронічній лімфоцитарній лейкемії

100 мг бендамустину гідрохлориду на 1 м² площі поверхні тіла в 1-й і на 2-й день кожні 4 тижні.

Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом, що погано піддаються лікуванню ритуксимабом

120 мг бендамустину гідрохлориду на 1 м² площі поверхні тіла в 1-й і на 2-й день кожні 3 тижні.

Множинна мієлома

120 - 150 мг бендамустину гідрохлориду на 1 м² площі поверхні тіла в 1-й і на 2-й день, 60 мг преднізону на 1 м² площі поверхні тіла внутрішньовенно або перорально з 1-го по 4-й день кожні 4 тижні.

Лікування слід припинити, якщо рівень лейкоцитів та/або тромбоцитів $< 3000/\text{мкл}$ або $< 75\,000/\text{мкл}$ відповідно. Лікування можна продовжити після підвищення рівня лейкоцитів до $> 4000/\text{мкл}$, а тромбоцитів до $> 100\,000/\text{мкл}$.

Максимальне зниження рівня лейкоцитів та тромбоцитів спостерігається через 14 - 20 днів, відновлення відбувається через 3 - 5 тижнів. Під час інтервалів між курсами лікування рекомендується здійснювати постійний контроль лейкоцитарної формули крові.

У разі негематологічної токсичності зниження дози повинно базуватися на найтяжчому ступені загальної токсичності в попередньому циклі. Якщо визначено ступінь токсичності 3, рекомендується 50 % зменшення дози; якщо ступінь токсичності 4, рекомендується перервати лікування.

Якщо пацієнт потребує корегування дози, індивідуально розраховану зменшену дозу потрібно прийняти в 1-й та на 2-й день циклу лікування.

Особливі групи пацієнтів

Печінкова недостатність

Згідно з даними фармакокінетики, немає потреби в корегуванні дози пацієнтам з незначною печінковою недостатністю (рівень білірубину в сироватці крові $< 1,2\text{ мг/дл}$). Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (рівень білірубину в сироватці крові $1,2\text{-}3,0\text{ мг/дл}$) рекомендується зниження дози на 30 %.

Немає даних про пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (рівень білірубину в сироватці крові перевищує $3,0\text{ мг/дл}$).

Ниркова недостатність

Згідно з даними фармакокінетики, немає потреби в корегуванні дози пацієнтам з кліренсом креатиніну $> 10\text{ мл/хв}$. Досвід лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю обмежений.

Пацієнти літнього віку

Немає підстав вважати, що пацієнти літнього віку потребують корегування дози.

Діти. Бендамустин не застосовують дітям через відсутність даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату.

Передозування.

Оскільки дозолімітуючим побічним ефектом бендамустину гідрохлориду зазвичай є мієлосупресія, після передозування препарату переважними явищами, імовірно, будуть гематологічні побічні ефекти, пов'язані з лейкопенією, тромбоцитопенією і анемією. При передозуванні можна очікувати збільшення частоти і виразності негематологічних побічних ефектів, які спостерігалися після болюсного введення засобу в терапевтичній дозі.

При передозуванні можливо виникнення наступних негематологічних побічних ефектів: нудота, блювання, діарея, сухість у роті, зміна смаку, порушення ритму серця, зміни з боку шкіри, стоматит, нейропатія, реакції з боку центральної нервової системи, підвищення показників функціональних ниркових і печінкових проб, порушення функції легенів, алопеція, місцеве подразнення і тромбофлебіт.

Після застосування 30-хвилинної інфузії бендамустину гідрохлориду 1 раз на 3 тижні максимально переносима доза (МПД) становила 280 мг/м^2 . Відзначалися дозолімітуючі серцево-судинні події 2-го ступеня згідно із загальними критеріями термінології щодо небажаних явищ, які супроводжувалися ішемічними змінами на ЕКГ.

В одному з досліджень було продемонстровано, що при 30-хвилинній інфузії бендамустину гідрохлориду в 1-й та на 2-й день кожні 3 тижні МПД становить 180 мг/м^2 . Дозолімітуюча токсичність проявлялася тромбоцитопенією 4 ступеня. При зазначеному режимі лікування кардіотоксичність не була дозолімітуючою.

Лікування.

Специфічного антидоту не існує. Для корекції гематологічних побічних явищ може виникнути потреба в трансплантації кісткового мозку, трансфузійній терапії (тромбоцити, концентровані еритроцити) або застосуванні гематологічних факторів росту.

Бендамустину гідрохлорид та його метаболіти слабо діалізуються.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями на бендамустину гідрохлорид є гематологічні реакції (лейкопенія, тромбоцитопенія), шкірна токсичність (алергічні реакції), системні симптоми (гарячка), шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання).

Частота виникнення визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та невідомо (не можна визначити з наявних даних).

Клас системи органів (MedDRA)	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекція
	Рідко	Сепсис
	Дуже рідко	Первинна атипична пневмонія
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Часто	Синдром лізису пухлини
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Лейкопенія, тромбоцитопенія
	Часто	Кровотеча, анемія, нейтропенія
	Дуже рідко	Гемоліз
З боку імунної системи	Часто	Підвищена чутливість
	Рідко	Анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція
	Дуже рідко	Анафілактичний шок
З боку нервової системи	Часто	Безсоння
	Рідко	Сонливість, афонія
	Дуже рідко	Дисгевзія, парестезія, периферична сенсорна нейропатія, антихолінергічний синдром, неврологічні порушення, атаксія, енцефаліт
З боку серця	Часто	Серцеві розлади, зокрема прискорене серцебиття, стенокардія, аритмія
	Нечасто	Ексудативний перикардит
	Дуже рідко	Тахікардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність
З боку судин	Часто	Гіпотензія, гіпертензія
	Рідко	Гостре порушення кровообігу
	Дуже рідко	Флебіт
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Легенева дисфункція
	Дуже рідко	Фіброз легень
З боку травної системи	Дуже часто	Нудота, блювання
	Часто	Діарея, запор, стоматит
	Дуже рідко	Геморагічний езофагіт, шлунково-кишкова кровотеча
З боку гепатобіліарної системи	Невідомо	Печінкова недостатність
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Алопеція, порушення з боку шкіри
	Рідко	Еритема, дерматит, свербіж, макулярно-папулярний висип, гіпергідроз
З боку репродуктивної системи та молочних	Часто	Аменорея
	Дуже рідко	Безпліддя

залоз		
Загальні розлади та порушення в місці введення	Дуже часто	Запалення слизових оболонок, стомлюваність, гарячка
	Часто	Біль, озноб, зневоднення, анорексія
	Дуже рідко	Мультиорганна недостатність
Лабораторні та інструментальні дані	Дуже часто	Зниження рівня гемоглобіну, підвищення концентрації креатиніну, підвищення концентрації сечовини
	Часто	Підвищення активності аспаргатамінотрансферази/аланінамінотрансерази, лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину, гіпокаліємія

Опис деяких побічних реакцій

Є повідомлення про кілька випадків появи синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, які приймали бендамустин в комбінації з алопуринолом або в комбінації з алопуринолом та ритуксимабом.

Може відзначатися зниження співвідношення CD4/CD8. Було виявлено зниження кількості лімфоцитів. У пацієнтів зі зниженим імунітетом може підвищитися ризик інфекції (наприклад оперізувального лишая).

Є окремі повідомлення про розвиток некрозу після випадкового екстравазуючого введення, а також виникнення токсичного епідермального некролізу, синдрому лізису пухлини та анафілаксії.

Повідомлялося про вторинні пухлини, у т.ч. про мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні порушення, гостру мієлоїдну лейкемію та бронхіальну карциному. Прямий зв'язок з лікуванням бендамустином не доведений.

Несумісність

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози».

Особливі застереження щодо утилізації та інших видів поводження з препаратом

Порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій розчиняють у воді для ін'єкцій, розводять розчином натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %), після чого здійснюють внутрішньовенну інфузію. Слід застосовувати асептичні методи роботи.

Відновлення

У флакон з Бендамустином, що містить 25 мг бендамустину гідрохлориду, додають 10 мл води для ін'єкцій, після чого флакон струшують.

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

Відновлений концентрат містить 2,5 мг бендамустину гідрохлориду на мл та представляє собою прозорий безбарвний розчин.

Розведення

Одразу після отримання прозорого розчину (зазвичай через 5-10 хвилин) загальну рекомендовану дозу Бендамустину розводять 0,9 % розчином натрію хлориду, при цьому кінцевий об'єм розчину повинен бути близько 500 мл.

Бендамустин розчиняють тільки в 0,9 % розчині натрію хлориду, не можна застосовувати інші розчини для ін'єкцій.

Застосування

Розчин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Флакони призначені тільки для одноразового використання.

Препарат не слід застосовувати, якщо спостерігаються будь-які видимі ознаки пошкодження або дефекту флакона. Після розчинення та розведення препарат слід візуально перевірити на

наявність механічних включень або зміни кольору. Розчин можна використовувати тільки якщо він прозорий і не містить сторонніх часток.

Невикористаний препарат або відходи матеріалів слід утилізувати згідно з вимогами місцевого законодавства.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Категорія відпуску. За рецептом.