|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| -  | «Қазақстан РеспубликасыДенсаулық сақтау министрлігіМедициналық жәнефармацевтикалық бақылаукомитеті» РММ төрағасының 20\_\_ж. «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

Бендамустин Аккорд

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Бендамустин

**Дәрілік формасы, дозалануы**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратты дайындауға арналған ұнтақ, 25 мг және 100 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Алкилдеуші препараттар. Азотты иприт туындылары. Бендамустин.

АТХ коды L01AA09

**Қолданылуы**

- флударабинмен біріктірілген химиотерапия жарамайтын созылмалы лимфоцитарлық лейкоздың бірінші желілі емінде (Бинет В немесе С сатысы)

- ритуксимабпен ем аясында немесе аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде және 1-ші желілік ем ретінде біріктіріп емдегенде үдеуі байқалған пациенттерде индолентті ходжкиндік емес лимфомалар монотерапиясында

- дің жасушалары трансплантациясы (HDT/ASCT) көрсетілмеген және клиникалық нейропатия айқындалған, осыған байланысты талидомидпен немесе бортезомибпен емдеуге болмайтын 65 жастан асқан пациенттерде преднизолонмен біріктірілген үдемелі II сатыдағы немесе III сатыдағы көптүрлі миеломаның (Дьюри-Сальмон жіктеуі бойынша) бірінші желілік емінде

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- белсенді затына немесе қосымша компоненттерінің кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- лактация кезеңі

- бауырдың айқын жеткіліксіздігі (билирубин >3,0 мг/дл)

- сарғаю

- сүйек кемігі функциясының ауыр бәсеңдеуі және қан көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері (лейкоциттердің саны 3000/мкл аз және/немесе тромбоциттер саны 75000/мкл аз)

- емдеу басталғанға дейін кемінде 30 күн бұрынғы хирургиялық араласулар

- әсіресе лейкоцитопениямен қатар жүретін инфекциялар

- сары қызбаға қарсы вакцинация

***Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары***

Бендамустин Аккорд препаратымен емдеуді ісікке қарсы препараттармен жұмыс істеу тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізу керек.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

Дәрілермен өзара әрекеттесуіне *in-vivo* зерттеулері жүргізілмеген*.* Бендамустин Аккорд препаратының басқа миелосупрессиялық препараттармен біріктірілімінде Бендамустин Аккорд препаратының және/немесе сүйек кемігіне әсер ететін қатарлас препараттардың әсері күшеюі мүмкін. Жалпы соматикалық статусты төмендететін және сүйек кемігі функциясын бұзатын кез келген ем Бендамустин Аккорд препаратының уыттылығын күшейтеді.

Циклоспоринмен немесе такролимуспен біріктірілімдегі Бендамустин Аккорд препараты лимфопролиферация қаупі бар шамадан тыс иммуносуппресия туындатуы мүмкін.

Цитостатиктер тірі вирустық вакцинаны қолданғаннан кейін антидене өндірілуін бәсеңдетуі және инфекция даму қаупін ұлғайтуы мүмкін, бұл өлімге соқтыруы ықтимал. Негізгі ауру салдарынан иммундық функциясы бұзылуы бар пациенттерде қауіп артады.

Бендамустин Аккорд препараты P450 цитохромы (CYP) 1A2 изоферментінің қатысуымен метаболизденеді. Демек флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир немесе циметидин сияқты CYP1A2 тежегіштермен өзара әрекеттесу ықтималдығы бар.

***Арнайы ескертулер***

*Миелосупрессия*

Бендамустин Аккорд препаратымен емдеу аясында миелосупрессия туындауы мүмкін. Кем дегенде аптасына бір рет шеткері қан көрсеткіштерін (лейкоциттер, тромбоциттер, гемоглобин және нейтрофилдер) үнемі бақылап отыру керек. Келесі емдеу курсы басталар алдында мынадай мәндеріне жету ұсынылады: лейкоциттер > 4000/мкл, тромбоциттер > 100.000/мкл.

*Инфекциялар*

Бендамустинді қолданғанда бактериялық (сепсис, пневмония) және пневмоцистік пневмония (ПП), желшешек вирусы (VZV) және цитомегаловирус (ЦМВ) сияқты оппортунистік инфекцияларды қоса, күрделі және өлімге соқтыратын инфекциялар бақыланды. Бендамустинді, негізінен ритуксимабпен немесе обинутузумабпен біріктіріп қолданғаннан кейін, прогрессивті мультифокальды лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), соның ішінде өліммен аяқталатын жағдайлары туралы хабарланды. Бендамустинді қолдану ем аяқталғаннан кейін 7-9 айдан кем емес уақытта ұзақ лимфоцитопенияға (< 600/мкл) және CD4-оң Т-жасушалар (Т-хелперлер) (< 200/мкл) санының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Лимфоцитопения және CD4-оң Т-жасушалар санының азаюы бендамустинді ритуксимабпен біріктіріп қолданғанда анағұрлым айқын болады.

Лимфопениясы бар және CD4-оң Т-жасушаларының деңгейі төмен пациенттер бендамустин гидрохлоридін қолдану емінен кейін инфекцияларға (оппортунистік) сезімталдығы басым болады. CD4-оң Т-жасушалар саны (<200/мкл) төмендеген жағдайында пневмоцистік пневмония (ПП) профилактикасын жүргізу қажеттігін қарастыру керек.

Ем барысында барлық пациенттерде тыныс алу жүйесінің симптомдарына бақылау керек. Пациенттерге қызба немесе тыныс алу жүйесінің симптомдарын қоса, инфекцияның жаңа белгілері туралы мезгілінде хабарлау қажеттігі туралы нұсқау беру керек. Инфекция белгілері болғанда (оппортунистік) бендамустин гидрохлоридін қабылдауды тоқтату қажеттігін қарастыру керек.

Дифференциалды диагностикада жаңа немесе нашарлаған неврологиялық, когнитивті немесе мінез-құлық белгілері немесе симптомдары бар пациенттерде ПМЛ-ды ескеру қажет. Егер ПМЛ-ге күдік бар болса, тиісті диагностикалық бағалау жүргізіп, емдеуді ПМЛ жоққа шығарылғанға дейін тоқтату керек.

*В гепатитінің қайта белсенуі*

Бендамустинді қолданғанда осы вирустың созылмалы тасымалдаушысы болып табылатын пациенттерде В гепатитінің қайта белсенуі бақыланды. Кейбір жағдайлар жедел бауыр жеткіліксіздігі дамуына немесе өліммен аяқталуға әкелді. Бендамустинді қабылдауды бастар алдында пациенттерге HBV инфекциясы болуына талдау жасату керек. В гепатитіне талдаудың оң нәтижесі бар (аурудың белсенді түрі бар пациенттерді қоса) пациенттерге, сондай-ақ В гепатитіне талдаудың оң нәтижесі бар пациенттерге қолдануды бастар алдында ем бойына В гепатитін емдеу және бауыр аурулары саласында маманданған дәрігердің кеңесі керек. Бендамустинді қолданумен емді қажет ететін В гепатитінің тасымалдаушысы үшін ем барысында және ем аяқталғаннан кейін бірнеше ай бойына В гепатитінің белсенді инфекциясының симптомдарын қатаң бақылау керек.

*Тері реакциялары*

Тері реакциялары дамуының жағдайлары туралы хабарланды. Бұл құбылыстарға бөртпе, ауыр дәрежедегі тері реакциялары және буллезді экзантема жатады. Бендамустинді қабылдау аясында кейбір жағдайларда өліммен аяқталатын, Стивенс-Джонсон синдромы (ССД), уытты эпидермальді некролиз (УЭН) және эозинофилиясы және жүйелік симптомдары (DRESS-синдром) даму жағдайлары туралы хабарланды. Дәрігер пациенттерді осы реакциялардың симптомдары және осы симптомдар дамығанда дәрігерге дереу қаралу қажеттігі туралы хабардар етуі тиіс. Кейбір құбылыстар бендамустинді басқа ісікке қарсы препараттармен біріктірілімде қолданған жағдайда туындаған, сондықтан препарат қабылдау мен олардың дамуы арасындағы дәл байланыс анықталмаған. Тері реакциялары туындағанда олардың үдеуі және одан әрі емдеу аясында ауырлық дәрежесінің артуы бақылануы мүмкін. Тері реакцияларының үдеуі жағдайында Бендамустин Аккорд препаратын қолдану тоқтатыла тұруы немесе тоқтатылуы тиіс. Бендамустин қабылдаумен күдікті байланысы бар ауыр тері реакциялары дамыған жағдайда емдеу тоқтатылуы тиіс.

*Меланомалық емес терінің қатерлі ісігі*

Клиникалық зерттеулерде терінің меланомалық емес қатерлі ісігінің даму қаупінің жоғарылауы (базальды жасушалы қатерлі ісік және жалпақ жасушалы қатерлі ісік) құрамында бендамустин бар ем қабылдайтын пациенттерде байқалды. Барлық пациенттерге, әсіресе терінің қатерлі ісігінің қауіп факторлары бар пациенттерге теріні кезеңдік зерттеу ұсынылады.

*Жүрек тарапынан бұзылулар*

Жүрек тарапынан бұзылулары бар пациенттерде бендамустинді қолданумен ем кезінде ЭКГ зерттеу жүргізе отырып, K+ < 3,5 мэкв/л болса, құрамында калий бар қоспалар тағайындаумен, қандағы калий концентрациясын қатаң бақылау керек.

Бендамустинмен емдегенде миокард инфарктісі және жүрек жеткіліксіздігі даму жағдайлары туралы хабарланды. Жүректің қатарлас немесе бұрын өткерген аурулары бар пациенттерге дәрігердің қатаң бақылауы керек.

*Жүрек айнуы, құсу*

Жүрек айнуы мен құсуды симптоматикалық емдеуге арналған құсуға қарсы дәрілер тағайындалуы мүмкін.

*Ісік лизисінің синдромы*

Клиникалық зерттеулер барысында Бендамустин Аккорд препаратын қолдануға байланысты ісік лизисінің синдромы(ІЛС)дамуының жағдайлары туралы мәлімделді. Құбылыстың дамуының басы көбіне препаратты бірінші енгізу сәтінен бастап 48 сағат ішінде жүреді және медициналық араласу болмаған жағдайда жедел бүйрек жеткіліксіздігіне және өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Ем басталғанға дейін су теңгерімін ұстап тұру, қанның биохимиялық көрсеткіштеріне, әсіресее калий деңгейі мен несеп қышқылына қатаң бақылау, сондай-ақ гипоурикемиялық препараттарды (аллопуринол және расбуриказа) қабылдау сияқты профилактикалық шараларды жүргізу туралы шешім қабылдау керек. Бендамустинді мен аллопуринолды бірге қабылдау аясында Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальдік некролиз дамуының бірнеше жағдайлары туралы хабарланды.

*Анафилаксия*

Клиникалық зерттеулер барысында бендамустин гидрохлоридін енгізуге байланысты реакциялар жиі туындаған. Әдетте симптомдар ауырлығының жеңіл дәрежесінде болады және қызба, қалтырау, қышыну және бөртпе қамтылған. Ауыр анафилаксиялық және анафилактоидты реакциялар сирек жағдайларда туындаған. Емнің бірінші циклынан кейін пациенттер арасында енгізуге байланысты реакциялар дамуын болжауға мүмкіндік беретін симптомдар туындауына сауалнама жүргізу керек. Бұрын емге байланысты реакциялар көрсеткен пациенттерде келесі циклдарда ангигистаминдерді, ыстық түсіретін дәрілерді және кортикостероидтарды қабылдауды қоса, ауыр реакциялар дамуының профилактикасын жүргізу туралы шешім жасау керек. 3 дәрежедегі және одан жоғары аллергиялық реакция өткерген пациенттерге әдетте препарат қабылдау жаңғыртылмайды.

*Контрацепция*

Бендамустин тератогендік және мутагендік әсерге ие.

Әйелдер емделу аясында контрацепцияның сенімді әдісін пайдалануы керек. Ерлер емделу барысында және ол аяқталғаннан кейін 6 айға дейінгі кезең бойына сенімді контрацепция әдістерін пайдалануы керек. Ерлерге бендамустинді қолданудан болатын белсіздік қаупіне байланысты, емдеуді бастағанға дейін шәуһет криоконсервациясын жасау ұсынылады.

*Қан құйылуы*

Қан құйылуы жағдайларында инфузияны дереу тоқтату керек. Қысқа аспирациядан кейін инені алып тастайды. Содан кейін тіндердің зақымданған аумағын салқындатады. Қолы көтеріліп қойылуы тиіс. Қосымша ем қолданудың, мысалы, кортикостероидтар қабылдаудың тиімділігі анықталмаған.

*Экстравазация*

Экстравазация жағдайында инфузияны дереу тоқтатып, ары қарай енгізілген жерді салқындату және қолды көтеру керек. Қалған препарат басқа венаға енгізілуі тиіс.

Тері мен шырышты қабықтарға тиіп кетсе, оны сумен сабындап жуып тастау қажет.

Препаратты бауырдың жеңіл жеткіліксіздігінде, бүйрек функциясының бұзылуларында сақтықпен тағайындау керек.

*Жүктілік және лактация кезінде*

*Жүктілік*

Бендамустин гидрохлоридін жүкті әйелдерде қолдану туралы деректер жеткіліксіз. Бендамустин гидрохлориді клиникалық емес зерттеулерде эмбрио/ фетолетальді, тератогенді және геноуытты әсер көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Жүктілік кезінде бендамустин гидрохлоридін айқын қажеттіліксіз қолданбау қажет. Ана шаранаға төнетін қауіп туралы хабардар болуы тиіс. Егер жүктілік кезінде бендамустин гидрохлоридімен емдеу міндетті түрде қажет болса немесе емделу кезінде жүктілік туындаса, пациент әйел болашақ сәбиге төнетін қауіп туралы хабардар болуы және мұқият бақылауда болуы тиіс. Генетикалық кеңес алу мүмкіндігі қаралуы тиіс.

*Бала емізу*

Бендамустиннің емшек сүтіне өтетіні-өтпейтіні белгісіз болғандықтан, бендамустин гидрохлоридін бала емізу кезінде қолдануға болмайды.

Бендамустин гидрохлоридімен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

*Фертильділік*

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер бендамустин гидрохлоридімен емдеуге дейін де, емдеу кезінде де контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Бендамустин гидрохлоридімен ем қабылдайтын ер адамдар емдеу кезінде және емді тоқтатқаннан кейін 6 ай ішінде ұрпақ өрбітуге жол бермеу ұсынылады. Бендамустин гидрохлоридімен емдеу салдарынан туындайтын қайтымсыз бедеулік ықтималдығынан шәуһетті сақтау бойынша ұсыныстарды емдеу басталғанға дейін қарастыру қажет.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару кезіндегі ықпал ету ерекшеліктері*

Бендамустин көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеулі әсер етеді. Препарат қабылдау аясында атаксия, шеткері нейропатия және ұйқышылдық дамығаны туралы хабарланды.

Бендамустин Аккорд препаратымен ем кезінде пациенттерге көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару ұсынылмайды.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

***Дозалау режимі***

*Созылмалы лимфоцитарлы лейкоз кезіндегі монотерапия*

Бендамустин гидрохлоридін 100 мг /м2 дене беткейі ауданына 1-ші және 2-ші күні; әрбір 4 апта сайын 6 циклға дейін.

*Ритуксимаб препаратына реакция бермейтін ауырмайтын ходжкиндік емес лимфома* *кезіндегі монотерапия*

Бендамустин гидрохлоридін 120 мг /м2 дене беткейі ауданына 1-ші және 2-ші күні; әрбір 3 апта сайын 6 циклдан кем емес.

*Көптүрлі миелома*

Бендамустин гидрохлоридін 120-150 мг /м2 дене беткейі ауданына 1-ші және 2-ші күні; преднизолонмен бірге 60 мг/м2 дене беткейі ауданына 1-ші күннен 4 күнге дейінгі аралықта вена ішіне немесе пероральді түрде; әрбір 4 апта сайын 3 циклдан кем емес.

Гематологиялық емес уытты реакциялар жағдайында дозаны сәйкесінше төмендету алдыңғы емдеу курсындағы ең жоғары СТС дәрежесіне негізделуі тиіс. СТС 3 ауырлық дәрежесі уыттылығы кезінде дозаны 50%-ға төмендету ұсынылады. СТС 4 ауырлық дәрежесі уыттылығы кезінде емдеуді тоқтату ұсынылады.

Егер пациентке дозаны таңдау қажет етілетін болса, онда жекелей есептелген, азайтылған дозаны тиісті емдеу курсының 1-ші және 2-ші күні енгізу қажет.

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерге дозаны түзетуді талап ететін нұсқаулар жоқ.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы*

Фармакокинетикалық мәліметтердің негізінде, бауырдың жеңіл жеткіліксіздігі бар пациенттерде (қан сарысуындағы билирубин концентрациясы <1.2 мг/дл) дозаны түзету қажет емес. Орташа дәрежедегі бауыр функциясы төмендеген пациенттерге (сарысудағы билирубин 1.2-3.0 мг/дл) дозаны 30% төмендету ұсынылады. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге (сарысудағы билирубин > 3.0 мг/дл) деректер жоқ.

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы*

Фармакокинетикалық мәліметтердің негізінде, креатинин клиренсі >10 мл/мин пациенттерде дозасын түзету қажет емес. Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдану тәжірибесі шектеулі.

*Балалар*

Бендамустин гидрохлоридін балаларда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі әлі анықталған жоқ.

Қазіргі уақытта қолда бар деректер дозалау бойынша ұсыныс беру үшін жеткіліксіз.

***Енгізу әдісі мен жолы***

Бендамустин Аккорд вена ішіне 30 – 60 минут бойы енгізуге арналған.

Вена ішіне енгізуді тиісті біліктілігі мен химиотерапиялық дәрілерді қолдану тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Сүйек кемігінің нашар қызметі химиотерапиядан туындаған гематологиялық уыттылықтың жоғарылауымен байланысты.

Егер лейкоциттер саны ≤ 3000/мкл немесе тромбоциттер саны ≤ 75 000 /мкл болса, емдеуді бастамау керек немесе басталған емді тоқтату қажет. Бендамустин Аккорд препаратымен емдеуді лейкоциттер саны ≥ 4000/мкл деңгейге және тромбоциттер саны ≥ 100 000/мкл деңгейге дейін артқаннан кейін жалғастыруға болады.

Лейкоциттер мен тромбоциттер (надир) санының ең көп төмендеуіне 14-20 күннен соң жетеді, демалыс 3-5 аптадан соң басталады. Емделусіз жүрген кезеңде қан көрінісін ұдайы және жиі бақылап отыру ұсынылады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

*Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау жөніндегі ұсынымдар*

Препаратты пайдалану кезінде деммен ішке тартуға, сондай-ақ терімен және шырышты қабықпен жанасуға жол бермеген жөн (қолғап және арнайы киім кию). Препарат денеге тиіп кетсе, теріні мұқият тазалап және сабындап сумен жуу қажет; көзді физиологиялық ерітіндімен шаю керек. Егер мүмкін болса, су өтпейтін, сіңіріп алатын бір реттік үлбірі бар арнайы жұмыс үстелінде (ауаның шектес ағымы) жұмыс істеу ұсынылады. Қызметкерлерден аяғы ауыр әйелдерді цитостатикалық дәрілерді пайдалануға қатыстырмау керек.

25 мг құтының ішіндегісін 10 мл инъекцияға арналған суда ерітеді және толық ерігенге дейін сілкиді.

100 мг құтының ішіндегісін 40 мл инъекцияға арналған суда ерітеді және толық ерігенге дейін сілкиді.

Алынған түссіз мөлдір концентраттың құрамында 2,5 мг/мл бендамустин бар. 5-10 минуттық экспозициясынан кейін Бендамустин Аккорд препаратының қажетті дозасы 500 мл 0,9% инфузияға арналған натрий хлоридінің ерітіндісінде ерітіледі. Препаратты 0,9% натрий хлориді ерітіндісінен басқа ешқандай ерітіндімен сұйылтуға болмайды. Бұл ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы бөлме температурасында 3.5 сағат бойы және тоңазытқышта сақталса, 2 күн сақталады.

Микробиологиялық тұрғыдан, егер сұйылту әдісі оның микробпен ластану мүмкіндігін жоққа шығармайтын болса, препаратты ерітіндіні дайындағаннан кейін бірден енгізу керек.

Егер пайдалануға дайын препарат дайындалғаннан кейін бірден енгізілмесе, дайын ерітіндінің сақталу уақыты мен шартына жауапкершілік оны дайындаған адамға жүктеледі.

***Емдеу ұзақтығы***

Емдеу ұзақтығы ауруға және емдеу жауабына байланысты.

***Артық дозаланған жағдайда қолдану қажет шаралар***

*Симптомдары:* Бендамустин Аккорд препаратының әр 3 аптадағы 30 минуттық инфузиясынан кейін ең жоғары жағымды дозасы (ЕЖЖД) 280 мг/м² құрады. ЭКГ ишемиялық өзгерістерімен расталған және доза шектеуі расталған СТЖ бойынша 2 дәрежедегі кардиологиялық оқиғалар анықталды.

Бендамустин Аккорд препаратының 30 минуттық инфузиясы бар келесі зерттеулерінің барысында әр 3 аптаның 1-ші және 2-ші күні ЕЖЖД 180 мг/м2 құрады. Доза шектейтін уыттылығы 4 дәрежедегі тромбоцитопения түрінде білінді. Емнің бұл режимінде кардиологиялық уыттылығы доза шектемейді.

*Емі:* гематологиялық көрсеткіштер мен ЭКГ көрсеткіштері мониторингін қоса, пациенттің жағдайын мұқият қадағалау. Арнайы антидоты белгісіз. Қан жүйесі тарапынан болатын жағымсыз әсерлерін бақылап отырудың тиімді шаралары ретінде сүйек кемігі трансплантациясын, формалық элементтер трансфузиясын жүргізуге немесе гематологиялық өсу факторларын тағайындауға болады. Емі симптоматикалық. Диализдің тиімділігі аз.

***Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алған кезде қажетті шаралар***

Егер Бендамустин Аккорд препаратының кезекті дозасы өткізіп алынса, өткізіп алған дозаны қолданбай, дозалау кестесін ұстану қажет.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкеріне консультацияға жүгіну бойынша ұсынымдар***

Егер сізде Бендамустин Аккорд препаратын қолдану бойынша қандай да бір қосымша сұрақтарыңыз болса, емдеуші дәрігерге хабарласыңыз.

**ДП стандартты қолдану кезінде көрініс табатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы керек шаралар (қажет болса)**

Бендамустиннің жиілігі көбірек жағымсыз реакциялары гематологиялық қолайсыз реакциялар (лейкопения, тромбоцитопения), дерматологиялық уыттылық (аллергиялық реакциялар), жүйелік симптомдар (қызба), асқазан-ішек симптомдары (жүрек айнуы, құсу) болып табылады.

*Өте жиі*

-инфекция ҚН, оның ішінде оппортунистік инфекциялар (мысалы, белдемелі теміреткі, цитомегаловирус, В гепатиті)

‑лейкопения ҚН, лимфоцитопения, тромбоцитопения

-бас ауруы

-жүректің айнуы, құсу

-шырышты қабыну, шаршау, қызба

-гемоглобин деңгейінің төмендеуі, креатинин деңгейінің жоғарылауы, несепнәр деңгейінің жоғарылауы

*Жиі*

-ісік лизисінің синдромы

-қан құйылу, анемия, нейтропения

- аса жоғары сезімталдығы ҚН

-ұйқысыздық, бас айналу

-кардиологиялық дисфункция, атап айтқанда пальпитация, стенокардия, аритмия

* гипотензия, гипертензия
* өкпе дисфункциясы
* диарея, іш қату, стоматит
* алопеция, терісінің бұзылуы ҚН, есекжем
* аменорея
* ауырсыну, қалтырау, дегидратация, анорексия
* АСТ, АЛТ, сілтілі фосфатаза, билирубин, гипокалиемия деңгейінің жоғарылауы

*Жиі емес*

* пневмоцистік пневмония
* миелодисплазиялық синдром, жедел миелоидты лейкоз
* панцитопения
* перикард қуысы жалқығы, миокард инфарктісі, жедел тамыр жеткіліксіздігі

*Сирек*

* сепсис
* сүйек кемігінің жеткіліксіздігі

анафилактикалық реакция, анафилактоидтық реакция

* ұйқышылдық, афония
* қан айналымының жедел жеткіліксіздігі
* эритема, дерматит, қышыну, макулопапулезді бөртпе, гипергидроз

*Өте сирек*

* бастапқы атипті пневмония
* гемолиз
* анафилактикалық шок
* дисгевзия, парестезия, перифериялық сенсорлық нейропатия, антихолинергиялық синдром, неврологиялық бұзылулар, атаксия, энцефалит
* тахикардия
* флебит
* өкпе фиброзы
* геморрагиялық эзофагит, асқазан-ішек жолынан қан кетулер
* бедеулік
* мультиағзалық жеткіліксіздік

*Жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықталуы мүмкін емес)*

* жыпылықтағыш аритмия
* пневмония, диффузды альвеолярлы қан кету
* Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз ( УЭН), эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция (DRESS-синдром)\*
* бүйрек жеткіліксіздігі
* бауыр жеткіліксіздігі

ҚН = қосымша нақтылаусыз

(\*=ритуксимабты қолданумен біріктірілген ем)

 *Іріктелген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

Байқаусызда тамырдан тыс енгізуден кейін некроздың жекелеген жағдайлары, сондай-ақ ісік лизисі синдромы және анафилаксия туралы хабарланған болатын.

Алкилдеуші препараттарды қолданумен ем қабылдайтын пациенттерде (бендамустинді қоса) миелодисплазиялық синдром мен жедел миелоидты лейкемияның даму қаупі артады. Екінші қайтара қатерлі жаңа түзілімдер химиотерапия аяқталғаннан кейін бірнеше жыл өткен соң пайда болуы мүмкін.

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаны қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей жүгіну қажет**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

Бір құтының құрамында

*белсенді зат:* бендамустин гидрохлориді (бендамустин гидрохлориді моногидраты түрінде) 25 мг (26,14 мг), 100 мг (104,56 мг),

*қосымша зат:* маннитол

**Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы**

Лиофилизацияланған масса немесе ақтан ақ түске дейін ұнтақ.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

25 мг препараттан сыйымдылығы 10 мл, flip off типті көк түсті пластмасса қалпақшасы бар алюминий домалатқышпен жаншылған сұр түсті силикондалған резеңке тығындармен тығындалған янтарь шыны (I тип) құтыларға салынады. Құтыға өздігінен жабысатын қағаз затбелгі жапсырылады.

100 мг препараттан сыйымдылығы 50 мл, flip off типті көк түсті пластмасса қалпақшасы бар алюминий домалатқышпен жаншылған , сұр түсті силикондалған резеңке тығындармен тығындалған янтарь шыны (I тип) құтыларға салынады. Құтыға өздігінен жабысатын қағаз затбелгі жапсырылады.

5 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге алғашқы ашылуды бақылауға арналған стикер‑голограммамен картон қорапқа салынады.

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

***Сақтау шарттары***

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С‑ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәлімет**

Intas Pharmaceuticals Limited

Plot no 5-14, Pharmez, near village Matoda, Sarkhej-bavla national highway, No. 8-a, Sanand taluka, Ahmedabad, in 382213, Үндістан

телефон: + 91 2717-661298

Электронды пошта: Birendra\_Singh@intaspharma.com

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

7 Tasmowa st., Warsaw, 02-677, Польша

телефон/факс: +48 22 577 28 00

электронды поштасы: ra\_query@accord-healthcare.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Saa Pharma» ЖШС

050010, Алматы қ., Достық д., 38, № 705 кеңсе, KDC бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 345 10 12

Электронды поштасы: info@saapharma.kz