

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



BENDAMUSTINE TEVA 100mg

Bendamustin hydrochlorid 100mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1.1. Thành phần dược chất

Mỗi lọ chứa 100 mg bendamustin hydrochlorid.

Sau khi hoàn nguyên 1 ml dung dịch đậm đặc chứa 2,5 mg bendamustin hydrochlorid.

1.2. Thành phần tá dược

Manitol.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền tĩnh mạch.

Mô tả: Lọ thủy tinh bên trong chứa bột đông khô màu trắng đến gần trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

Bệnh bạch cầu lympho mạn:

Điều trị bước một cho bệnh bạch cầu lympho mạn (giai đoạn B hoặc C theo Binet) ở bệnh nhân không thích hợp hóa trị phối hợp với fludarabin.

U lympho không Hodgkin:

Đơn trị liệu u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm ở những bệnh nhân đã tiến triển trong quá trình hoặc trong vòng 6 tháng sau khi điều trị với rituximab hoặc hóa trị phối hợp với rituximab.

Đa u tủy:

Điều trị bước một cho bệnh đa u tủy (phân loại Durie-Salmon giai đoạn II có tiến triển hoặc giai đoạn III) phối hợp với prednison ở bệnh nhân trên 65 tuổi mà không thích hợp ghép tế bào gốc tự thân và bệnh nhân có bệnh lý thần kinh trên lâm sàng vào thời điểm chẩn đoán mà không thể sử dụng phác đồ điều trị có bortezomib hay thalidomid.

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 30-60 phút.

LIỀU DÙNG

Đơn trị liệu trong bệnh bạch cầu lympho mạn:

Bendamustin hydrochlorid 100 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, vào ngày 1 và ngày 2 của các chu kỳ, mỗi chu kỳ 4 tuần, tối đa 6 lần truyền.

Đơn trị liệu trong bệnh u lympho không Hodgkin kháng trị với rituximab:

Bendamustin hydrochlorid 120 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, vào ngày 1 và ngày 2 của các chu kỳ, mỗi chu kỳ 3 tuần, ít nhất 6 lần truyền.

Đa u tủy:



Bendamustin hydrochlorid 120-150 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, vào ngày 1 và ngày 2 của các chu kỳ, phối hợp với prednison 60 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể tiêm tĩnh mạch hay uống từ ngày 1 đến ngày 4 của các chu kỳ, mỗi chu kỳ 4 tuần, ít nhất 3 lần truyền.

Chức năng tủy xương kém có liên quan tới tăng độc tính trên huyết học do hóa trị liệu. Không nên bắt đầu điều trị nếu giá trị bạch cầu giảm xuống < 3000/ μ l và/hoặc tiểu cầu giảm xuống < 75000/ μ l.

Nên trì hoãn hay ngừng điều trị nếu số lượng bạch cầu giảm xuống < 3000/ μ l và/hoặc tiểu cầu giảm xuống < 75000/ μ l. Có thể tiếp tục điều trị sau khi số lượng bạch cầu tăng tới > 4000/ μ l và tiểu cầu tăng tới > 100.000/ μ l.

Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất đo được sau 14-20 ngày, phục hồi sau 3-5 tuần. Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ công thức máu trong khoảng thời gian nghỉ không điều trị (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong trường hợp độc tính không thuộc huyết học, việc giảm liều phải dựa trên mức độ độc tính xấu nhất theo Tiêu chuẩn độc tính thường gặp (CTC) của chu kỳ trước. Khuyến cáo giảm 50% liều dùng trong trường hợp độc tính mức độ 3 theo CTC. Khuyến cáo ngừng điều trị trong trường hợp độc tính mức độ 4 theo CTC.

Nếu cần điều chỉnh liều cho một bệnh nhân thì liều đã giảm được tính riêng cho bệnh nhân đó phải được dùng vào ngày 1 và ngày 2 của chu kỳ điều trị tương ứng.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Suy gan:

Dựa trên dữ liệu dược động học, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (bilirubin huyết thanh < 1,2 mg/dl). Khuyến cáo giảm 30% liều dùng ở bệnh nhân suy gan trung bình (bilirubin huyết thanh 1,2 – 3,0 mg/dl).

Không có sẵn dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng (bilirubin huyết thanh > 3,0 mg/dl) (xem Chống chỉ định).

Suy thận:

Dựa trên dữ liệu dược động học, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 10 ml/phút. Kinh nghiệm ở bệnh nhân suy thận nặng còn hạn chế.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của bendamustin trên trẻ em chưa được xác lập. Dữ liệu hiện có chưa đủ để hình thành khuyến cáo về cách dùng, liều dùng của thuốc trên đối tượng này.

Người cao tuổi:

Hiện không có bằng chứng cho thấy cần điều chỉnh liều thuốc trên người cao tuổi (xem Đặc tính dược động học).

CÁCH DÙNG:

Việc thực hiện thao tác truyền dịch phải được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ và kinh nghiệm trong việc sử dụng các chất hóa trị liệu.

Hướng dẫn sử dụng, thao tác và xử lý chất thải

Khi thao tác với bendamustin hydrochlorid, nên tránh hít vào hay tiếp xúc với da và niêm mạc (mang găng tay và quần áo bảo hộ). Phần cơ thể bị nhiễm thuốc nên được rửa cẩn thận bằng nước và xà phòng, nên rửa mắt với nước muối sinh lý. Khuyến cáo nếu có thể nên pha chế trên

những bàn làm việc an toàn đặc biệt không thấm nước, nền hấp thu hoàn toàn. Phụ nữ có thai tránh không thao tác xử lý các chất kim hãm tế bào.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền tĩnh mạch phải được hoàn nguyên với nước cất pha tiêm, pha loãng với dung dịch pha tiêm NaCl 9 mg/ml (0,9%), sau đó sử dụng bằng cách truyền tĩnh mạch. Nên sử dụng kỹ thuật vô trùng.

Bước 1: Hoàn nguyên thuốc

Nên hoàn nguyên bột pha ngay sau khi mở lọ.

Hoàn nguyên mỗi lọ Bendamustine Teva 100mg chứa 100mg bendamustin hydrochlorid trong 40 ml nước cất pha tiêm và lắc đều.

Mỗi ml dung dịch đã hoàn nguyên chứa 2,5mg bendamustin hydrochlorid và là dung dịch không màu, trong suốt.

Bước 2: Pha loãng

Ngay khi thu được dung dịch trong suốt (thường sau 5-10 phút), **pha loãng ngay** toàn bộ liều khuyến cáo của bendamustin hydrochlorid với dung dịch NaCl 0,9% để được thể tích cuối cùng khoảng 500 ml.

Bendamustin hydrochlorid phải được pha loãng với dung dịch NaCl 0,9% và không được phép pha với bất kỳ dung dịch tiêm truyền nào khác.

Bước 3: Sử dụng

Dung dịch pha chế được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch trong 30-60 phút.

Lọ thuốc chỉ sử dụng một lần duy nhất.

Không nên sử dụng sản phẩm nếu thấy bất kỳ dấu hiệu hư hỏng nào trên lọ thuốc. Sau khi hoàn nguyên và pha loãng, sản phẩm phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân lạ hoặc dấu hiệu đổi màu của dung dịch thuốc. Chỉ sử dụng khi dung dịch trong và không có tiểu phân lạ.

Bất cứ chế phẩm không được sử dụng hoặc thừa phải được hủy bỏ theo quy định tại cơ sở.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phụ nữ đang cho con bú.

Suy gan nặng (bilirubin huyết thanh > 3 mg/dl).

Vàng da.

Suy tủy xương nặng và thay đổi số lượng tế bào máu nghiêm trọng (bạch cầu giảm xuống < 3000/ μ l và/hoặc tiểu cầu giảm xuống < 75000/ μ l).

Trải qua đại phẫu dưới 30 ngày trước khi bắt đầu điều trị.

Nhiễm khuẩn, đặc biệt đi kèm giảm bạch cầu.

Đang chủng ngừa bệnh sốt vàng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy tủy

Bệnh nhân được điều trị với bendamustin có thể bị suy tủy xương. Khi có biến cố suy tủy do điều trị, nên theo dõi bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin và bạch cầu trung tính và đánh giá lại trước khi bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo. Trước khi bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo, khuyến cáo cần

đạt được các thông số sau đây: số lượng bạch cầu $>4000/\mu\text{l}$ và/hoặc số lượng tiểu cầu $>100.000/\mu\text{l}$.

Nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn nặng và tử vong do nhiễm khuẩn đã xảy ra khi dùng bendamustin, bao gồm nhiễm khuẩn (nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi), nhiễm trùng cơ hội như viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PJP), nhiễm vi rút varicella zoster (VZV), nhiễm vi rút cytomegalo (CMV). Các trường hợp mắc bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) bao gồm cả những trường hợp tử vong đã được báo cáo sau khi sử dụng bendamustin chủ yếu kết hợp với rituximab hoặc obinutuzumab. Điều trị bằng bendamustin có thể gây giảm bạch cầu kéo dài ($<600/\mu\text{l}$) và số lượng tế bào T-CD4⁺ (tế bào T hỗ trợ) thấp ($<200/\mu\text{l}$) trong ít nhất 7-9 tháng sau khi hoàn thành điều trị. Giảm bạch cầu và suy giảm tế bào T-CD4⁺ rõ ràng hơn khi kết hợp bendamustin với rituximab. Bệnh nhân bị giảm lympho bào và số lượng tế bào T-CD4⁺ thấp sau khi điều trị bằng bendamustin dễ bị nhiễm trùng (cơ hội) hơn. Trong trường hợp số lượng tế bào T-CD4⁺ thấp ($<200/\mu\text{l}$), nên cân nhắc điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Tất cả bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng hô hấp trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân nên được thông báo kịp thời các dấu hiệu nhiễm khuẩn mới, bao gồm sốt hoặc các triệu chứng hô hấp. Việc ngừng dùng bendamustin nên được xem xét nếu có các dấu hiệu của nhiễm trùng (cơ hội). Cân nhắc bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân có triệu chứng thần kinh, nhận thức hoặc hành vi mới hoặc xấu đi. Nếu nghi ngờ PML thì nên tiến hành đánh giá chẩn đoán thích hợp và tạm dừng điều trị cho đến khi PML được loại trừ.

Tái hoạt động viêm gan B

Sự tái hoạt động viêm gan B ở những bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính đã xảy ra sau khi những bệnh nhân này sử dụng bendamustin. Một số trường hợp dẫn đến suy gan cấp tính hoặc tử vong. Bệnh nhân nên được kiểm tra nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị bằng bendamustin. Cần tham khảo ý kiến tư vấn từ các chuyên gia về bệnh gan và điều trị viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có xét nghiệm viêm gan B dương tính (kể cả những bệnh nhân đang mắc bệnh) và những bệnh nhân có kết quả dương tính với nhiễm HBV trong quá trình điều trị. Người nhiễm HBV cần điều trị bằng bendamustin nên được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm HBV hoạt động trong suốt quá trình điều trị và trong vài tháng sau khi chấm dứt điều trị (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Phản ứng trên da:

Một số phản ứng trên da đã được báo cáo. Các biến cố này bao gồm phát ban, phản ứng nghiêm trọng trên da và phát ban da dạng bong nước. Đã có báo cáo về các trường hợp bị hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), một số trường hợp tử vong, khi dùng bendamustin. Người bệnh cần được tư vấn theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng này và nên đi khám ngay lập tức nếu có tiến triển các triệu chứng này.

Một vài biến cố xảy ra khi dùng bendamustin kết hợp với các tác nhân chống ung thư khác, do đó chưa rõ mối liên hệ chính xác. Khi xuất hiện phản ứng trên da, nếu tiếp tục điều trị thì các phản ứng này có thể tiến triển và nặng lên. Nếu phản ứng da tiến triển, nên tạm dừng hay ngừng điều trị bendamustin. Đối với những phản ứng trên da nghiêm trọng mà nghi ngờ có liên quan với bendamustin thì nên ngừng điều trị.

Bệnh nhân có các rối loạn tim

Trong thời gian điều trị với bendamustin, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ kali máu ở những bệnh nhân có rối loạn tim và bổ sung kali khi $K^+ < 3,5$ mEq/L và phải đo điện tâm đồ.

Đã có báo cáo về các trường hợp tử vong do nhồi máu cơ tim và suy tim khi điều trị với bendamustin. Bệnh nhân đang bị bệnh tim hoặc có tiền sử bệnh tim cần được theo dõi chặt chẽ.

Buồn nôn, nôn

Có thể dùng thuốc chống nôn để điều trị các triệu chứng buồn nôn và nôn.

Hội chứng ly giải khối u

Đã có báo cáo về hội chứng ly giải khối u (TLS) liên quan đến điều trị với bendamustin ở những bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng. Hội chứng này có khuynh hướng khởi phát trong vòng 48 giờ của liệu bendamustin đầu tiên, và nếu không can thiệp có thể dẫn đến suy thận cấp và tử vong. Các biện pháp dự phòng bao gồm bù nước đầy đủ, theo dõi chặt chẽ sinh hóa máu, đặc biệt là nồng độ kali và acid uric, và sử dụng các thuốc làm hạ acid uric máu (allopurinol và rasburicase) có thể xem xét trước khi điều trị. Đã có một vài trường hợp bị hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) được báo cáo khi dùng đồng thời allopurinol và bendamustin.

Sốc phản vệ

Các phản ứng trong khi truyền đối với bendamustin thường xảy ra ở các thử nghiệm lâm sàng. Nhìn chung các triệu chứng thường nhẹ và bao gồm sốt, ớn lạnh, ngứa và phát ban. Trong một số trường hợp hiếm gặp, đã xuất hiện phản ứng phản vệ hay sốc phản vệ nặng. Phải hỏi bệnh nhân về các triệu chứng gợi ý phản ứng do truyền sau chu kỳ điều trị đầu tiên. Phải cân nhắc sử dụng các biện pháp phòng ngừa các phản ứng nặng, bao gồm sử dụng kháng histamin, hạ sốt và corticosteroid ở những chu kỳ tiếp theo trên những bệnh nhân có xảy ra phản ứng tiêm truyền trước đó.

Những bệnh nhân bị phản ứng kiểu dị ứng độ 3 hoặc các phản ứng trầm trọng hơn là những trường hợp điển hình không được sử dụng lại thuốc.

Tránh thai

Bendamustin là chất gây đột biến và quái thai.

Phụ nữ không nên có thai trong thời gian điều trị. Bệnh nhân nam không nên có con trong lúc điều trị và đến 6 tháng sau điều trị. Bệnh nhân nên được tư vấn về việc bảo quản tinh trùng trước khi điều trị với bendamustin bởi vì có khả năng bị vô sinh không hồi phục.

Thoát mạch

Nên ngừng ngay lập tức nếu truyền thuốc ra ngoài mạch. Nên lấy kim ra sau khi đã hút ra một ít. Sau đó nên chườm lạnh vùng mô bị tổn thương và để cao cánh tay. Chưa thấy lợi ích rõ ràng với những điều trị hỗ trợ như sử dụng corticosteroid.

Ung thư da không hắc tố

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự gia tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp chứa bendamustin. Khám da định kỳ được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân, đặc biệt là những người có yếu tố nguy cơ ung thư da.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không đủ dữ liệu về việc sử dụng bendamustin ở phụ nữ có thai. Trên các nghiên cứu tiền lâm sàng, bendamustin là chất gây độc phôi/thai, sinh quái thai và gây độc gen. Trong thời gian mang thai, không nên sử dụng bendamustin trừ khi thực sự cần thiết. Người mẹ nên được biết về nguy cơ đối với thai nhi. Nếu điều trị với bendamustin là hoàn toàn cần thiết trong lúc đang mang thai hay nếu có thai trong khi đang điều trị, bệnh nhân nên được biết về nguy cơ cho đứa trẻ chưa sinh và nên được theo dõi cẩn thận. Nên xem xét khả năng tư vấn về di truyền.

Khả năng sinh sản

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả trước, trong khi điều trị với bendamustin.

Nam giới được điều trị với bendamustin nên được khuyên không có con trong khi điều trị và 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Nên tư vấn bảo quản tinh trùng trước điều trị bởi vì có thể xảy ra vô sinh không phục hồi khi điều trị với bendamustin.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ bendamustin có đi qua sữa mẹ hay không, vì thế chống chỉ định bendamustin khi đang cho con bú (xem Chống chỉ định). Phải ngừng cho con bú trong quá trình điều trị với bendamustin.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bendamustin có ảnh hưởng lớn đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mất điều hòa, bệnh lý thần kinh ngoại biên và buồn ngủ đã được báo cáo trong quá trình điều trị với bendamustin. Bệnh nhân cần được hướng dẫn nếu họ gặp phải những triệu chứng này thì nên tránh các công việc có thể gây nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Không có nghiên cứu tương tác thuốc *in-vivo* được tiến hành.

Khi kết hợp bendamustin với các thuốc gây ức chế tủy, có thể có khả năng ảnh hưởng trên tủy xương do bendamustin và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Bất kỳ điều trị nào làm giảm thể trạng của bệnh nhân hay suy giảm chức năng tủy xương cũng có thể gia tăng độc tính của bendamustin.

Kết hợp bendamustin với cyclosporin hay tacrolimus có thể dẫn đến ức chế miễn dịch quá mức với nguy cơ làm tăng sinh dòng lympho.

Kìm hãm phân bào có thể làm giảm sự tạo thành kháng thể sau chủng ngừa vì rút sống giảm độc lực và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng có thể dẫn đến kết cục tử vong. Nguy cơ này tăng lên ở những đối tượng đã bị ức chế miễn dịch bởi bệnh lý nền của họ.

Sự chuyển hóa bendamustin liên quan đến enzym có cùng chức năng cytochrom P450 (CYP) 1A2. Vì thế, có khả năng xảy ra tương tác với các chất ức chế CYP1A2 như fluvoxamin, ciprofloxacin, acyclovir, cimetidin.

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện trên người lớn.

Tương kỵ

Không nên trộn thuốc này với các thuốc khác ngoại trừ những thuốc được đề cập trong phần “Hướng dẫn sử dụng, thao tác và xử lý chất thải” – mục Liều dùng và cách dùng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Hồ sơ an toàn thuốc

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất khi sử dụng bendamustin hydrochlorid là phản ứng bất lợi về huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), độc tính trên da (phản ứng dị ứng), triệu chứng toàn thân (sốt), triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn).

Tần suất của các phản ứng bất lợi được phân loại theo hệ cơ quan và được định nghĩa như sau: *rất thường gặp* (ADR ≥ 1/10), *thường gặp* (1/100 ≤ ADR < 1/10), *ít gặp* (1/1000 ≤ ADR < 1/100), *hiếm gặp* (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), *rất hiếm gặp* (ADR < 1/10000) và *chưa rõ* (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
<i>Rất thường gặp</i>	Nhiễm trùng không đặc hiệu, bao gồm: nhiễm trùng cơ hội (ví dụ: Herpes zoster, vi rút cytomegalo, viêm gan B)
<i>Ít gặp</i>	Viêm phổi do Pneumocystis jirovecii
<i>Hiếm gặp</i>	Sốc nhiễm khuẩn
<i>Rất hiếm gặp</i>	Viêm phổi nguyên phát không điển hình
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	
<i>Thường gặp</i>	Hội chứng ly giải khối u
<i>Ít gặp</i>	Hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
<i>Rất thường gặp</i>	Giảm bạch cầu không đặc hiệu, giảm tiểu cầu, giảm lympho bào
<i>Thường gặp</i>	Xuất huyết, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính
<i>Ít gặp</i>	Giảm toàn thể huyết cầu
<i>Hiếm gặp</i>	Suy tủy xương
<i>Rất hiếm gặp</i>	Tan máu
Rối loạn hệ miễn dịch	
<i>Thường gặp</i>	Quá mẫn không đặc hiệu
<i>Hiếm gặp</i>	Phản ứng phản vệ, phản ứng dạng phản vệ
<i>Rất hiếm gặp</i>	Sốc phản vệ
Rối loạn hệ thần kinh	
<i>Rất thường gặp</i>	Đau đầu
<i>Thường gặp</i>	Mất ngủ, chóng mặt
<i>Hiếm gặp</i>	Ngủ gà, mất tiếng
<i>Rất hiếm gặp</i>	Loạn vị giác, loạn cảm giác, bệnh thần kinh cảm giác ngoại vi, hội chứng kháng tiết cholin, rối loạn thần kinh, mất điều hòa vận động, viêm não
Rối loạn tim	
<i>Thường gặp</i>	Rối loạn chức năng tim, như đánh trống ngực, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim

<i>Ít gặp</i>	Tràn dịch màng phổi, nhồi máu cơ tim, suy tim
<i>Rất hiếm gặp</i>	Nhịp tim nhanh
<i>Chưa rõ</i>	Rung nhĩ
Rối loạn mạch	
<i>Thường gặp</i>	Hạ huyết áp, tăng huyết áp
<i>Hiếm gặp</i>	Suy tuần hoàn cấp
<i>Rất hiếm gặp</i>	Viêm tĩnh mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
<i>Thường gặp</i>	Rối loạn chức năng phổi
<i>Rất hiếm gặp</i>	Xơ hóa phổi
<i>Chưa rõ</i>	Viêm phổi, xuất huyết phế nang phổi
Rối loạn tiêu hóa	
<i>Rất thường gặp</i>	Buồn nôn, nôn
<i>Thường gặp</i>	Tiêu chảy, táo bón, viêm miệng
<i>Rất hiếm gặp</i>	Viêm thực quản xuất huyết, xuất huyết tiêu hóa
Rối loạn gan mật	
<i>Chưa rõ</i>	Suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	
<i>Thường gặp</i>	Rụng tóc, các rối loạn da không đặc hiệu, mề đay
<i>Hiếm gặp</i>	Ban đỏ, viêm da, ngứa, ban sẩn dát, tăng tiết mồ hôi
<i>Chưa rõ</i>	Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)*
Rối loạn thận và tiết niệu	
<i>Chưa rõ</i>	Suy thận, sỏi thận do thận
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	
<i>Thường gặp</i>	Vô kinh
<i>Rất hiếm gặp</i>	Vô sinh
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
<i>Rất thường gặp</i>	Viêm niêm mạc, mệt mỏi, sốt
<i>Thường gặp</i>	Đau, ớn lạnh, mất nước, chán ăn
<i>Rất hiếm gặp</i>	Suy đa cơ quan
Xét nghiệm	
<i>Rất thường gặp</i>	Giảm haemoglobin, tăng creatinin, tăng urê
<i>Thường gặp</i>	Tăng AST, tăng ALT, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin, giảm kali máu

(*: trong phác đồ phối hợp với rituximab)

Mô tả một số phản ứng có hại chọn lọc

Đã có những báo cáo riêng lẻ về hoại tử sau khi vô tình truyền thuốc ra ngoài mạch và hội chứng ly giải khối u và phản vệ.

Nguy cơ mắc hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tăng lên ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất alkyl hóa (bao gồm cả bendamustin). Bệnh ác tính thứ phát có thể tiến triển sau vài năm sau khi ngừng hóa trị liệu.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Sau khi truyền bendamustin trong 30 phút một lần mỗi 3 tuần, liều dung nạp tối đa là 280 mg/m². Biến cố trên tim độ 2 theo phân loại CTC tương ứng với thay đổi ECG biểu hiện thiếu máu cơ tim được xem là đến giới hạn liều.

Trong một nghiên cứu tiếp theo với bendamustin truyền trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 2 mỗi 3 tuần, liều dung nạp tối đa của thuốc là 180 mg/m². Độc tính giới hạn liều là giảm tiểu cầu độ 4. Độc tính trên tim thì không giới hạn liều theo lịch trình này.

Biện pháp xử trí:

Không có chất đối kháng đặc hiệu. Có thể thực hiện ghép tủy xương và truyền các chế phẩm máu (tiểu cầu, hồng cầu lắng) hoặc sử dụng các yếu tố tăng trưởng tạo máu như là những biện pháp xử trí hiệu quả để kiểm soát tác dụng phụ về huyết học. Bendamustin hydrochlorid và các chất chuyển hóa bị thẩm tách với mức độ nhỏ.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: thuốc chống ung thư, nhóm alkyl.

Mã ATC: L01AA09

Bendamustin hydrochlorid là thuốc nhóm alkyl chống khối u với hoạt tính độc đáo. Tác động chống ung thư và gây độc tế bào của bendamustin chủ yếu dựa trên gắn kết chéo của các sợi DNA đơn và kép bằng alkyl hóa. Kết quả là chức năng nhân đôi của DNA, tổng hợp và sửa chữa DNA bị hỏng. Tác dụng chống khối u của bendamustin hydrochlorid được chứng minh trong một số nghiên cứu *in-vitro* trên nhiều dòng tế bào khối u khác nhau ở người (ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng và các bệnh bạch cầu khác nhau) và *in-vivo* trên nhiều kiểu khối u thực nghiệm khác nhau có nguồn gốc từ chuột nhắt, chuột cống và người (ung thư hắc tố, ung thư vú, ung thư mô mềm, u lympho, bệnh bạch cầu và ung thư phổi tế bào nhỏ).

Bendamustin hydrochlorid cho thấy hoạt tính trên những dòng tế bào khối u ở người khác với những thuốc nhóm alkyl khác. Hoạt chất của thuốc cho thấy không có hay có rất ít đề kháng chéo với các dòng tế bào khối u ở người với các cơ chế đề kháng khác nhau ít nhất một phần do sự tương tác với DNA tương đối bền vững. Hơn nữa, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có sự kháng chéo hoàn toàn của bendamustin với anthracyclin, các thuốc nhóm alkyl hay rituximab. Tuy nhiên, số bệnh nhân được đánh giá còn ít.

Bệnh bạch cầu lympho mạn (Chronic Lymphocytic Leukemia)

Chỉ định dùng cho bệnh bạch cầu lympho mạn được hỗ trợ bởi một nghiên cứu nhãn mờ, đơn lẻ so sánh bendamustin và chlorambucil. Một nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên bao gồm 319 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu lympho mạn chưa điều trị trước đó, giai đoạn B hay C theo Binet và có chỉ định điều trị. Điều trị bước một với bendamustin hydrochlorid 100 mg/m² truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 2 (BEN) được so sánh với chlorambucil 0,8 mg/kg vào

ngày 1 và ngày 15 (CLB) trong 6 chu kỳ cho cả hai nhóm. Bệnh nhân dùng allopurinol với mục đích phòng ngừa hội chứng ly giải khối u.

Bệnh nhân được điều trị BEN có trung vị thời gian sống còn không triển triển bệnh dài hơn một cách có ý nghĩa so với điều trị CLB (21,5 tháng so với 8,3 tháng, $p<0,0001$ trong theo dõi gần nhất). Thời gian sống còn toàn bộ không khác biệt có ý nghĩa thống kê (trung vị không đạt được). Trung vị thời gian đáp ứng là 19 tháng với BEN so với 6 tháng với CLB ($p<0,0001$). Đánh giá tính an toàn trên cả hai nhóm điều trị không thấy bất kỳ phản ứng bất lợi nào xét về bản chất và về tần suất. Có 34% bệnh nhân với BEN được giảm liều. Ngừng điều trị với BEN ở 3,9% bệnh nhân do phản ứng dị ứng.

U lympho không Hodgkin diễn tiến chậm (Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma)

Chỉ định cho u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL) dựa trên hai thử nghiệm pha II không có đối chứng.

Trong một nghiên cứu then chốt, tiến cứu, đa trung tâm, nhãn mờ, trên 100 bệnh nhân bị u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm có tế bào B kháng trị với rituximab đơn trị hoặc phối hợp đã được đơn trị liệu với BEN. Bệnh nhân đã nhận trung vị 3 đợt hóa trị hay thuốc sinh học trước đó. Trung vị số đợt điều trị có rituximab trước đó là 2. Bệnh nhân không đáp ứng hay tiến triển bệnh trong vòng 6 tháng sau điều trị rituximab. Liều của BEN là 120 mg/m^2 truyền tĩnh mạch, vào ngày 1 và ngày 2 trong tối thiểu 6 chu kỳ. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng (kế hoạch là 6 chu kỳ). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 75% bao gồm 17% đáp ứng hoàn toàn (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng hoàn toàn không xác định) và 58% đáp ứng một phần, được đánh giá bởi một ủy ban xem xét độc lập. Trung vị thời gian đáp ứng là 40 tuần. Nhìn chung BEN được dung nạp tốt khi sử dụng theo liều và lịch trình này.

Chỉ định này còn được hỗ trợ hơn nữa bởi một nghiên cứu mở, đa trung tâm, tiến cứu khác trên 77 bệnh nhân. Quần thể bệnh nhân đa dạng hơn bao gồm: u lympho không Hodgkin có tế bào B diễn tiến chậm hoặc bị biến đổi kháng rituximab đơn trị hay phối hợp. Bệnh nhân không đáp ứng hay tiến triển bệnh trong vòng 6 tháng hay có phản ứng không thuận lợi với điều trị rituximab trước đó. Bệnh nhân đã nhận trung vị 3 đợt điều trị trước đó bằng hóa trị hay bằng sinh học. Trung vị số đợt điều trị trước đó có rituximab là 2. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 76% với trung vị thời gian đáp ứng là 5 tháng (29 tuần [khoảng tin cậy 95%: 22,1; 43,1]).

Đa u tủy

Một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên, đa trung tâm, tiến cứu gồm 131 bệnh nhân đa u tủy tiến triển (giai đoạn II tiến triển hay giai đoạn III theo phân loại Durie-Salmon). Điều trị bước một với bendamustin hydrochlorid phối hợp với prednison (BP) được so sánh với điều trị bằng melphalan và prednison (MP). Đối tượng đưa vào thử nghiệm không đủ tiêu chuẩn để ghép tủy cũng không có bệnh lý đặc biệt đi kèm. Liều bendamustin hydrochlorid 150 mg/m^2 truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 2 hoặc melphalan 15 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch vào ngày 1, và đều được phối hợp với prednison. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng điều trị; trung bình 6,8 chu kỳ ở nhóm BP và 8,7 chu kỳ ở nhóm MP.

Bệnh nhân được điều trị với BP có trung vị thời gian sống còn không tiến triển dài hơn so với MP (15 tháng [khoảng tin cậy 95%: 12-21] so với 12 tháng [khoảng tin cậy 95%: 10-14]) ($p=0,0566$). Trung vị thời gian thất bại điều trị là 14 tháng ở nhóm BP và 9 tháng ở nhóm MP. Thời gian lui bệnh là 18 tháng ở nhóm BP và 12 tháng ở nhóm MP. Sự khác biệt về thời gian

sống còn toàn bộ không có ý nghĩa thống kê (35 tháng ở nhóm BP so với 33 tháng ở nhóm MP). Tính dung nạp ở cả hai nhóm điều trị phù hợp với dữ liệu về tính an toàn đã được biết của các thuốc điều trị tương ứng với sự giảm liều thuốc nhiều hơn đáng kể ở nhóm BP.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố

Thời gian bán thải $t_{1/2\beta}$ sau 30 phút truyền tĩnh mạch 120 mg/m² diện tích bề mặt cho 12 đối tượng thử nghiệm là 28,2 phút. Sau khi truyền tĩnh mạch 30 phút, thể tích phân bố ở trung tâm là 19,3 lít. Trong điều kiện ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, thể tích phân bố là 15,8-20,5 lít. Trên 95% hoạt chất được liên kết với các protein huyết tương (chủ yếu là albumin).

Chuyển hóa

Đường thải trừ chính của bendamustin là thủy phân thành monohydroxy- và dihydroxy-bendamustin. Sự tạo thành N-desmethyl-bendamustin và gamma-hydroxy-bendamustin qua chuyển hóa ở gan nhờ isoenzym cytochrom P450 (CYP) 1A2. Đường chuyển hóa chính khác của bendamustin nhờ gắn kết với glutathion.

Trong điều kiện *in-vitro*, bendamustin không ức chế CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 hoặc CYP 3A4.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn bộ trung bình sau truyền tĩnh mạch 30 phút với liều 120 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể cho 12 đối tượng thử nghiệm là 639,4 ml/phút. Khoảng 20% liều sử dụng tìm thấy trong nước tiểu 24 giờ. Lượng bài tiết trong nước tiểu theo thứ tự là: monohydroxy-bendamustin > bendamustin > dihydroxy-bendamustin > chất chuyển hóa oxy hóa > N-desmethyl bendamustin. Trong mật, các sản phẩm chuyển hóa chính có tính phân cực bị thải trừ.

Suy gan

Đặc tính dược động học không thay đổi ở các bệnh nhân có 30-70% gan bị phá hủy do khối u và suy gan nhẹ (bilirubin huyết thanh < 1,2 mg/dl). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa những bệnh nhân này với những bệnh nhân có chức năng gan và thận bình thường về C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, thể tích phân bố và độ thanh thải. AUC và độ thanh thải toàn bộ trên cơ thể của bendamustin tỉ lệ nghịch với bilirubin huyết thanh.

Suy thận

Ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 10 mL/phút, kể cả các bệnh nhân phải lọc máu, không có sự khác biệt có ý nghĩa so với bệnh nhân có chức năng gan và thận bình thường xét về C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, thể tích phân bố và thanh thải.

Bệnh nhân cao tuổi

Bệnh nhân đến 84 tuổi cũng được bao gồm trong các nghiên cứu dược động học. Tuổi cao không ảnh hưởng đến dược động học của bendamustin.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 100mg.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

15.1. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì gốc, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

15.2. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi hoàn nguyên và pha loãng, thuốc ổn định về hóa học và vật lý trong 3,5 giờ ở 25°C và trong 2 ngày ở 2 - 8°C khi bảo quản trong túi PE ở điều kiện tránh ánh sáng.

Từ quan điểm vi sinh học, **nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha loãng.**

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Rumani bởi:

S.C.SINDAN-PHARMA S.R.L

Địa chỉ: 11th Ion Mihalache blvd., Sector 1, Zip code 011171, Bucharest, Romania.

BS lần 1, cập nhật 04/2024.