

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bendamustine medac 2,5 mg/ml pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 25 mg bendamustīna hidrohlorīda (*Bendamustini hydrochloridum*) (bendamustīna hidrohlorīda monohidrāta formā).

Viens flakons satur 100 mg bendamustīna hidrohlorīda (*Bendamustini hydrochloridum*) (bendamustīna hidrohlorīda monohidrāta formā).

1 ml koncentrāta satur 2,5 ml bendamustīna hidrohlorīda, ja sagatavots saskaņā ar 6.6. apakšpunktu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskas limfoleikozes (B vai C stadija saskaņā ar *Binet* klasifikāciju) pirmās izvēles terapija pacientiem, kuriem nav piemērota fludarabīna kombinācijas ķīmijterapija.

Lēni progresējošas nehodžkina limfomas monoterapija pacientiem, kuru slimība ir progresējusi ārstēšanas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar rituksimabu vai ar rituksimabu saturošu shēmu.

Multiplās mielomas (progresējoša II stadija vai III stadija saskaņā ar *Durie-Salmon* klasifikāciju) pirmās izvēles terapija kombinācijā ar prednizonu par 65 gadiem vecākiem pacientiem, kuri nav piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai un kuriem diagnosticēšanas brīdī ir klīniska neiropātija, kas nepieļauj izmantot talidomīdu vai bortezomību saturošu terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Hroniskas limfoleikozes monoterapija

100 mg bendamustīna hidrohlorīda/m² ķermeņa virsmas 1. un 2. dienā; ik pēc 4 nedēļām, līdz 6 reizēm.

Lēni progresējošas pret rituksimabu rezistentas nehodžkina limfomas monoterapija

120 mg bendamustīna hidrohlorīda/m² ķermeņa virsmas 1. un 2. dienā; ik pēc 3 nedēļām, vismaz 6 reizes.

Multiplā mieloma

120 – 150 mg bendamustīna hidrohlorīda/m² ķermeņa virsmas 1. un 2. dienā, 60 mg prednizona/m² ķermeņa virsmas i.v. vai per os no 1. līdz 4. dienai; ik pēc 4 nedēļām, vismaz 3 reizes.

Aknu darbības traucējumi

Ņemot vērā farmakokinētiskos datus, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā < 1,2 mg/dl) devas pielāgošana nav nepieciešama. 30% devas samazināšana ir

ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā 1,2 - 3,0 mg/dl).

Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā > 3,0 mg/dl) nav pieejami (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ņemot vērā farmakokinētiskos datus, pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 10 ml/min devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

Bendamustīna hidrohlorīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām.

Gados vecāki pacienti

Pierādījumu, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama devu pielāgošana, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai infūzijai 30 – 60 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Infūzija ir jāievada tāda ārsta uzraudzībā, kas ir kvalificēts un ieguvis pieredzi ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā.

Slikta kaulu smadzeņu funkcija ir saistīta ar palielinātu ķīmijterapijas ierosinātu hematoloģisku toksicitāti. Terapiju nedrīkst sākt, ja leikocītu un/vai trombocītu skaits ir samazinājies līdz attiecīgi < 3 000/μl un < 75 000/μl (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Terapija ir jāpārtrauc vai jāatliek, ja leikocītu un/vai trombocītu skaits samazinās līdz attiecīgi < 3 000/μl un < 75 000/μl. Terapiju var atsākt pēc tam, kad leikocītu skaits ir palielinājies līdz > 4 000/μl, bet trombocītu skaits — līdz > 100 000/μl.

Leikocītu un trombocītu zemākais skaits tiek sasniegts pēc 14 – 20 dienām, kam seko reģenerācija pēc 3 – 5 nedēļām. Terapijas laikā ieteicams brīvi izvēlētos intervālos rūpīgi kontrolēt asinsainu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā devu samazināšana jāveic atbilstoši vispārējā toksicitātes kritērija (*Common Toxicity Criteria — CTC*) augstākajām pakāpēm iepriekšējā ciklā. Devas samazināšana par 50 % ir ieteicama CTC 3. pakāpes toksicitātes gadījumā. Terapijas pārtraukšana uz laiku ir ieteicama CTC 4. pakāpes toksicitātes gadījumā.

Ja pacientam ir nepieciešama devas pielāgošana, individuāli aprēķināta samazināta deva ir jāievada attiecīgā terapijas cikla 1. un 2. dienā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Bērna barošanas ar krūti laikā.
- Smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīna līmenis serumā > 3,0 mg/dl).
- Dzelte.
- Smags kaulu smadzeņu nomākums un nopietnas izmaiņas asins šūnu skaitā (leikocītu un/vai trombocītu skaits samazinājies attiecīgi līdz < 3 000/μl vai < 75 000/μl).
- Nopietna operācija mazāk nekā 30 dienas pirms terapijas sākuma.
- Infekcijas, īpaši saistītas ar leikocitopēniju.

- Vakcinācija pret dzeltēno drudzi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mielosupresija

Ar bendamustīna hidrohlorīdu ārstētiem pacientiem var attīstīties mielosupresija. Ar ārstēšanu saistītas mielosupresijas gadījumā leukocītu, trombocītu, hemoglobīna un neitrofilo leukocītu līmenis ir jākontrolē vismaz vienu reizi nedēļā. Pirms nākamā terapijas cikla sākšanas ieteicamie parametri ir šādi: leukocītu un/vai trombocītu rādītāji attiecīgi $> 4\,000/\mu\text{l}$ un $> 100\,000/\mu\text{l}$.

Infekcijas

Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu ir radušās nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot bakteriālas infekcijas (sepsē, pneimonijā) un oportunistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP), *varicella zoster* vīruss (VZV) un citomegalovīruss (CMV). Pēc bendamustīna lietošanas, galvenokārt kombinācijā ar rituksimabu vai obinutuzumabu, ir ziņots par progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu. Ārstēšana ar bendamustīna hidrohlorīdu var izraisīt ilgstošu limfocitopēniju ($< 600/\mu\text{l}$) un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu (T-helperu šūnu) skaitu ($< 200/\mu\text{l}$) uz vismaz 7 - 9 mēnešiem pēc ārstēšanas pabeigšanas. Limfocitopēnija un CD4 pozitīvu T-šūnu trūkums ir vairāk izteikts, ja bendamustīns tiek kombinēts ar rituksimabu. Pacienti ar limfocitopēniju un zemu CD4 pozitīvu T-šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir uzņēmīgāki pret (oportunistiskām) infekcijām. Zema CD4 pozitīvu T-šūnu skaita ($< 200/\mu\text{l}$) gadījumā jāapsver *Pneumocystis jirovecii* pneimonijas (PJP) profilakse. Visiem pacientiem ir jāuzrauga respiratorās pazīmes un simptomi visā ārstēšanas laikā. Pacientiem jāieteic nekavējoties ziņot par jaunām infekcijas pazīmēm, ieskaitot drudzi vai respiratoriem simptomiem. Jāapsver bendamustīna hidrohlorīda lietošanas pārtraukšana, ja novērojamas (oportunistisku) infekciju pazīmes.

Diferenciāldiagnostikā ir jāapsver PML pacientiem ar jaunām vai progresējošām neiroloģiskām, kognitīvām vai uzvedības pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par PML, jānozīmē atbilstoši diagnostiski izmeklējumi un šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc, līdz tiek izslēgta PML.

B hepatīta reaktivācija

Pēc terapijas ar bendamustīna hidrohlorīdu ir notikusi B hepatīta reaktivācija hroniskiem šī vīrusa nēsātājiem. Dažos gadījumos tas izraisīja akūtu aknu mazspēju vai letālu iznākumu. Pirms ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu uzsākšanas pacientiem ir jāpārbauda HBV infekcijas klātbūtne. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar pozitīviem B hepatīta testiem (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) un pacientiem, kuriem ir pozitīvi HBV infekcijas testi ārstēšanas laikā, ir jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta ārstēšanas speciālistiem. HBV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar bendamustīna hidrohlorīdu, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi visā terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Ziņots par vairākām ādas reakcijām. Šie notikumi ietvēra izsitumus, smagas ādas reakcijas un bullozu eksantēmu. Lietojot bendamustīna hidrohlorīdu, novēroti Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS), toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*) gadījumi, daži ar letālu iznākumu. Zāļu izrakstītājiem pacienti jāinformē par šo reakciju pazīmēm un simptomiem, jāieteic nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja šie simptomi parādās. Dažas reakcijas radās, ja bendamustīna hidrohlorīdu lietoja kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, tādēļ precīza saistība nav zināma. Ja rodas ādas reakcijas, turpinot ārstēšanu, tās var progresēt un pastiprināties. Ja ādas reakcijas progresē, Bendamustīne medac lietošana uz laiku ir jāpārtrauc vai jāatceļ. Smagu ādas reakciju gadījumā, ja ir aizdomas par saistību ar bendamustīna hidrohlorīdu, terapija ir jāatceļ.

Nemelanomas ādas vēzis

Klīniskajos pētījumos novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža (bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas) risku pacientiem, kuri lietoja bendamustīnu saturošu terapiju. Visiem pacientiem ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Sirds funkcijas traucējumi

Ārstēšanas laikā ar bendamustīna hidrohlorīdu ir rūpīgi jākontrolē kālija koncentrācija asinīs pacienti ar sirdsdarbības traucējumiem un jālieto papildu kālijs, tiklīdz $K^+ < 3,5$ mEq/l, kā arī jāveic EKG mērījumi.

Ārstēšanas laikā ar bendamustīna hidrohlorīdu ziņots par miokarda infarkta un sirds mazspējas gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacienti ar vienlaicīgu sirds slimību vai sirds slimību anamnēzē ir rūpīgi jānovēro.

Slikta dūša, vemšana

Lai simptomātiski ārstētu sliktu dūšu un vemšanu, var lietot pretvemšanas līdzekli.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Klīniskajos pētījumos pacientiem ir ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (TLS – *tumor lysis syndrome*), kas saistīts ar bendamustīna hidrohlorīda terapiju. Sindroms parasti sākas 48 stundu laikā pēc bendamustīna hidrohlorīda pirmās devas, un, ja neiejaucas, var izraisīt akūtu nieru mazspēju un nāvi. Pirms terapijas ir jāapsver tādi profilaktiskie pasākumi kā adekvāta hidratācija, rūpīga asins ķīmiskā sastāva, it īpaši, kālija un urīnskābes līmeņa, kontrole un urīnskābi pazeminošo līdzekļu (allopurinola un rasburikāzes) lietošana. Ziņots par dažiem Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskās epidermas nekrolīzes gadījumiem, ja bendamustīnu lietoja vienlaicīgi ar allopurinolu.

Anafilakse

Klīniskajos pētījumos bieži radās reakcijas pret bendamustīna hidrohlorīda infūzijām. Simptomi parasti ir viegli, un tie ietver drudzi, drebuļus, niezi un izsitumus. Retos gadījumos radās smagas anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas. Pacientiem pēc pirmā terapijas cikla ir jājauc par simptomiem, kas varētu liecināt par reakciju uz infūziju. Ja pacientiem iepriekš ir bijušas reakcijas uz infūzijām turpmākajos ciklos, jāapsver pasākumi smagu reakciju novēršanai, tai skaitā antihistamīna līdzekļu, pretvīrusu līdzekļu un kortikosteroīdu lietošana. Pacientiem, kuriem bija 3. pakāpes vai smagāka alerģiska tipa reakcija, parasti zāles atkārtoti ievadītas netika.

Kontracepcija

Bendamustīna hidrohlorīds ir teratogēns un mutagēns.

Sievietēm terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas nedrīkst iestāties grūtniecība. Vīriešu dzimuma pacienti terapijas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc terapijas beigām nedrīkst kļūt par bērna tēvu. Pirms ārstēšanas ar bendamustīna hidrohlorīdu vīriešiem ir vēlams konsultēties par spermas konservēšanu, jo ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Ekstravazācija

Ekstravazāla injekcija ir jāpārtrauc nekavējoties. Adata ir jāizvelk pēc īsas aspirācijas. Pēc tam skartā audu zona ir jāatdzesē. Roka ir jāpaceļ. Papildu terapiju, piemēram, kortikosteroīdu, lietošanas ieguvums nav skaidrs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti.

Ja Bendamustine medac kombinē ar mielosupresīviem līdzekļiem, Bendamustine medac un/vai vienlaicīgi ievadīto zāļu ietekme uz kaulu smadzenēm var pastiprināties. Jebkāda terapija, kas samazina pacienta funkcionālo statusu vai arī negatīvi ietekmē kaulu smadzeņu funkciju, var pastiprināt Bendamustine medac toksicitāti.

Bendamustine medac kombinācija ar ciklosporīnu vai takrolīmu var izraisīt pārmērīgu imūnsupresiju ar limfoprolifērācijas risku.

Citostatiskie līdzekļi var samazināt antivielu veidošanos pēc vakcinācijas ar dzīvjiem vīrusiem un paaugstināt letālas infekcijas risku. Šāds risks ir augstāks indivīdiem, kuriem jau ir imūnās sistēmas nomākums pamatslimības dēļ.

Bendamustīna hidrohlorīda metabolismā ir iesaistīts citohroma P450 (CYP) 1A2 izoenzīms (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pastāv iespēja, ka šīs zāles mijiedarbosies ar CYP1A2 inhibitoriem, piemēram, fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu, aciklovīru un cimetidīnu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ņemot vērā bendamustīna genotoksisko potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu), sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Bendamustine medac laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem tiek ieteikts lietot efektīvu kontracepcijas metodi un nekļūt par tēvu Bendamustine medac lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība

Dati par Bendamustine medac lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Neklīniskos pētījumos bendamustīna hidrohlorīds bija letāls embrijiem/augļiem, teratogēns un genotoksisks (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā Bendamustine medac nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Māte ir jāinformē par risku auglim. Ja ārstēšana ar Bendamustine medac ir absolūti nepieciešama grūtniecības laikā vai arī grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, paciente ir jāinformē par risku nedzimušajam bērnam un rūpīgi jānovēro. Ir jāapsver konsultācija ar ģenētiķi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bendamustīns izdalās cilvēka pienā, tādēļ Bendamustine medac ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Terapijas laikā ar Bendamustine medac barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota nevēlama ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms terapijas ir vēlams konsultēties par spermas konservēšanu, jo ārstēšana ar Bendamustine medac var izraisīt neatgriezenisku neauglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bendamustīna hidrohlorīda būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Terapijas laikā ar bendamustīna hidrohlorīdu ir ziņots par ataksiju, perifēro neiropātiju un miegainību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ir jānorāda, ka šādu simptomu gadījumā viņiem vajadzētu izvairīties no tādiem potenciāli bīstamiem uzdevumiem kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās bendamustīna hidrohlorīda blakusparādības ir nevēlamas hematoloģiskas blakusparādības (leikopēnija, trombocitopēnija), dermatoloģiskas toksicitātes (alerģiskas reakcijas), konstitucionāli simptomi (drudzis), kuņģa-zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmākajā tabulā sniegti dati, kas tika iegūti par bendamustīna hidrohlorīdu.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija BCN, tajā skaitā oportūnistiskās infekcijas (piem., herpes zoster, citomegalovīruss, B hepatīts)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonija	Sepse	Primāra atipiska pneimonija	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Audzēja sabrukšanas sindroms	Mielodisplastiskais sindroms, akūta mielo-leikoze			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Leikopēnija BCN, trombocitopēnija, limfopēnija	Asiņošana, anēmija, neitropēnija	Pancitopēnija	Kaulu smadzeņu mazspēja	Hemolīze	
Imūnās sistēmas traucējumi		paaugstināta jutība BCN		Anafilaktiska reakcija, anafilaktoīda reakcija	Anafilaktiskais šoks	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bezmiegs, reibonis		Miegainība, afonija	Disgēzija, parestēzija, perifērā sensorā neiropātija, antiholīnerģiskais sindroms, neiroloģiski traucējumi, ataksija, encefalīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds funkcijas traucējumi, piemēram, sirdsklauves, stenokardija, aritmija	Izsvīdums perikardā, miokarda infarkts, sirds mazspēja		Tahikardija	Priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hipertensija		Akūta cirkulatora mazspēja	Flebīts	
Elpošanas sistēmas		Plaušu darbības traucējumi			Plaušu fibroze	Pneimonīts, plaušu

traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības						alveolārā asiņošana
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, vemšana	Caureja, aizcietējums, stomatīts			Hemorāģisks ezofagīts, kuņģa-zarnu trakta asiņošana	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi						Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija, ādas bojājumi BCN, nātrene		Eritēma, dermatīts, nieze, makulopapul ozi izsitumi, hiperhidroze		Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN), zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) *
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						Nieru mazspēja, nefrogēns bezcukura diabēts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Amenoreja			Neauglība	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ģīlotādu iekaisums, vājums, pīreksija	Sāpes, drebuļi, dehidrācija, anoreksija			Multipla orgānu mazspēja	
Izmeklējumi	Hemoglobīna pazemināšanās, kreatinīna paaugstināšanās, urīnvielas paaugstināšanās	ASAT paaugstināšanās, ALAT paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās, bilirubīna paaugstināšanās, hipokaliēmija				

BCN = bez citas norādes.

(* = kombinēta terapija ar rituksimabu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par nekrozi pēc nejaušas ekstravaskulāras ievadīšanas, kā arī audzēja sabrukšanas sindroma un anafilakses gadījumiem.

Mielodisplastiskā sindroma un akūtas mieloleikozes risks ir paaugstināts pacientiem, kuri ārstēti ar alkilējošiem līdzekļiem (tajā skaitā ar bendamustīnu). Sekundārie ļaundabīgie audzēji var attīstīties vairākus gadus pēc ķīmijterapijas pārtraukšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Reizi 3 nedēļās ievadot 30 min ilgu bendamustīna hidrohlorīda infūziju, maksimālā panesamā deva (MTD) bija 280 mg/m². Tika novēroti CTC 2. pakāpes sirds funkcijas traucējumi, kas atbilda išēmiskām izmaiņām EKG, kas tika atzītas par devu ierobežojošām.

Sekojošā pētījumā, kurā 30 min ilgas bendamustīna hidrohlorīda infūzijas ievadīja ik pēc 3 nedēļām 1. un 2. dienā, MTD bija 180 mg/m². Devas ierobežojoša toksicitāte bija 4. pakāpes trombocitopēnija. Sirds toksicitāte šajā shēmā nebija devas ierobežojoša.

Pretpasākumi

Specifiska antidota nav. Lai kontrolētu hematoloģiskās blakusparādības, kā efektīvu pretlīdzekli var izmantot kaulu smadzeņu transplantāciju un transfūzijas (trombocīti, eritrocītu masa) vai arī ievadīt hematoloģiskos augšanas faktorus.

Bendamustīna hidrohlorīdu un tā metabolītus nelielos daudzumos var izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; alkilējošie līdzekļi, ATĶ kods: L01AA09

Bendamustīna hidrohlorīds ir alkilējošs pretaudzēju līdzeklis ar unikālu iedarbību. Bendamustīna hidrohlorīda pretaudzēju un citocīda iedarbība izpaužas galvenokārt kā krustenisku saišu veidošanās starp vienpavediena vai divpavedienu DNS alkilācijas rezultātā. Šādi tiek traucētas DNS matricas funkcijas, kā arī DNS sintēze un reparācija. Bendamustīna hidrohlorīda pretaudzēju iedarbība ir pierādīta vairākos *in vitro* pētījumos ar dažādām cilvēka audzēju šūnu līnijām (krūts vēzis, nesīkšūnu un sīkšūnu plaušu vēzis, olnīcu karcinoma un dažādas leikozes), kā arī *in vivo* pētījumos ar dažādiem eksperimentāliem audzēju modeļiem, izmantojot peļu, žurku un cilvēku izcelsmes audzējus (melanoma, krūts vēzis, sarkoma, limfoma, leikoze un sīkšūnu plaušu vēzis).

Bendamustīna hidrohlorīds cilvēka audzēju šūnu līnijās uzrādīja no citiem alkilējošiem līdzekļiem atšķirīgu aktivitātes profilu. Aktīvā viela cilvēka audzēju šūnu līnijās ar dažādiem rezistences mehānismiem neuzrādīja krustenisko rezistenci, vai arī rezistence bija ļoti maza vismaz daļēji relatīvi stabilas mijiedarbības ar DNS dēļ. Turklāt klīniskajos pētījumos atklāja, ka nepastāv pilnīga bendamustīna krusteniska rezistence ar antraciklīniem, alkilējošiem līdzekļiem un rituksimabu. Tomēr novērtēto pacientu skaits bija mazs.

Hroniska limfoleikoze

Indikāciju lietošanai hroniskas limfoleikozes gadījumā pamato viens atklāts pētījums, kurā bendamustīns tika salīdzināts ar hlorambucilu. Prospektīvā, daudzcentru, randomizētā pētījumā tika iekļauti 319 iepriekš neārstēti pacienti ar hronisku limfoleikozi B vai C stadijā pēc *Binet* klasifikācijas, kuriem bija nepieciešama ārstēšana. Pirmās izvēles terapija ar 100 mg bendamustīna hidrohlorīda/m² i.v. 1. un 2. dienā (BEN) tika salīdzināta ar 0,8 mg hlorambucila/kg 1. un 15. dienā (CLB), veicot 6 ciklus abās terapijas grupās. Pacienti saņēma allopurinolu, lai novērstu audzēja sabrukšanas sindromu.

Pacientiem, kuri saņēma BEN, dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija būtiski lielāka, nekā pacientiem, kuri saņēma CLB (21,5 salīdzinot ar 8,3 mēnešiem, $p < 0,0001$ pēdējā novērošanā). Kopējā dzīvildze statistiski ticami neatšķīrās (mediāna netika sasniegta). Remisijas ilguma mediāna bija 19 mēneši BEN lietotājiem un 6 mēneši CLB lietotājiem ($p < 0,0001$). Drošuma novērtējums nevienā no terapijas grupām neatklāja neprognozētas blakusparādības vai blakusparādību biežumu. BEN deva tika samazināta 34 % pacientu. BEN terapija tika pārtraukta 3,9 % pacientu alerģisku reakciju dēļ.

Lēni progresējošas nehodžkina limfomas

Indikāciju lietošanai lēni progresējošas nehodžkina limfomas gadījumā pamato divi nekontrolēti II fāzes pētījumi. Centrālā prospektīvā, daudzcentru, atklātā pētījumā 100 pacienti ar lēni progresējošām pret rituksimaba monoterapiju vai kombinācijas terapiju rezistentām B-šūnu nehodžkina limfomām tika ārstēti ar BEN monoterapiju. Pacientu iepriekš saņemto ķīmijterapijas vai bioloģiskās terapijas kursu skaita mediāna bija 3. Iepriekš saņemto rituksimabu saturošu kursu mediāna bija 2. Pacientiem nebija atbildes reakcijas uz terapiju vai arī slimība bija progresējusi 6 mēnešu laikā pēc rituksimaba terapijas. BEN deva bija 120 mg/m² i.v. 1. un 2. dienā, ielānāta vismaz 6 cikliem. Terapijas ilgums bija atkarīgs no atbildes reakcijas (tika plānoti 6 cikli). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 75 %, ieskaitot pilnīgu reakciju (CR un CRu) 17 % un daļēju reakciju – 58 %, ko noteica neatkarīga ekspertu komisija. Remisijas ilguma mediāna bija 40 nedēļas. BEN panesamība, ja to ievadīja šajā devā un saskaņā ar šo shēmu, kopumā bija laba. Šo indikāciju papildus pamato vēl viens prospektīvs, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā bija iekļauti 77 pacienti. Šī pacientu populācija bija daudzveidīgāka, ieskaitot lēni progresējošas vai transformējušās pret rituksimaba monoterapiju vai kombinācijas terapiju rezistentas B-šūnu nehodžkina limfomas. Pacientiem nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju rituksimaba terapiju, vai arī slimība bija progresējusi iepriekšējo 6 mēnešu laikā, vai arī pacientiem radās nevēlamas blakusparādības. Pacientu iepriekš saņemto ķīmijterapijas vai bioloģiskās terapijas kursu skaita mediāna bija 3. Iepriekš saņemto rituksimabu saturošu kursu mediāna bija 2. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 76 %, bet atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 5 mēneši (29 [95 % TI 22,1: 43,1] nedēļas).

Multiplā mieloma

Prospektīvā, daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā tika iekļauts 131 pacients ar progresējošu mielomu (progresējoša II stadija vai III stadija saskaņā ar *Durie-Salmon* klasifikāciju). Pirmās izvēles terapija ar bendamustīna hidrohlorīdu kombinācijā ar prednizonu (BP) tika salīdzināta ar melfalāna un prednizona (MP) terapiju. Devas bija 150 mg bendamustīna hidrohlorīda/m² i.v. 1. un 2. dienā vai 15 mg melfalāna/m² i.v. 1. dienā; gan vienas, gan otras zāles, tika lietotas kopā ar prednizonu. Terapijas ilgums bija atkarīgs no atbildes reakcijas, un vidēji bija 6,8 cikli BP un 8,7 cikli MP grupā.

Ar BP ārstētajiem pacientiem bija lielāka dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna nekā pacientiem ar MP (15 [95 % TI 12-21], salīdzinot ar 12 [95 % TI 10-14] mēnešiem) ($p = 0,0566$). Laika līdz terapijas neveiksmei mediāna bija 14 mēneši BP un 9 mēneši MP terapijai. Remisijas ilgums bija 18 mēneši BP un 12 mēneši MP terapijai. Kopējā dzīvildze būtiski neatšķīrās (35 mēneši BP, salīdzinot ar 33 mēnešiem MP). Panesamība abās terapijas grupās atbilda zināmajiem attiecīgo zāļu drošuma profiliem, taču BP grupā bija ievērojami biežāk jāsamazina devas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Eliminācijas pusperiods $t_{1/2\beta}$ pēc 30 min ilgas 120 mg/m² ķermeņa virsmas devas i.v. infūzijas 12 pētāmajām personām bija 28,2 minūtes.

Pēc 30 min i.v. infūzijas izkļiedes centrālais tilpums bija 19,3 l. Līdzsvara stāvoklī pēc i.v. bolus injekcijas izkļiedes tilpums bija 15,8 – 20,5 l.

Vairāk nekā 95 % vielas saistās ar plazmas proteīniem (galvenokārt albumīnu).

Biotransformācija

Viens no bendamustīna klīrensa galvenajiem ceļiem ir hidrolīze līdz monohidroksi- un dihidroksibendamustīnam. N-dezmetil-bendamustīna un gamma-hidroksi-bendamustīna veidošanās, vielai metabolizējoties aknās, notiek ar citohroma P450 (CYP) 1A2 izoenzīma līdzdalību. Vēl viens svarīgs bendamustīna metabolisma ceļš ietver konjugāciju ar glutationu.

Bendamustīns *in vitro* neinhibē CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 un CYP 3A4.

Eliminācija

Pēc 30 min ilgas 120 mg/m² ķermeņa virsmas devas infūzijas vidējais kopējais klīrenss 12 pētāmajām personām bija 639,4 ml/minūte. Apmēram 20 % no ievadītās devas tika atklāti urīnā 24 stundu laikā.

Urīnā izdalītās vielas to daudzuma secībā bija monohidroksi-bendamustīns > bendamustīns > dihidroksi-bendamustīns > oksidēts metabolīts > N-dezmetil bendamustīns. Ar žulti tiek eliminēti, galvenokārt polārie metabolīti.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem audzējs bija skāris 30 – 70 % aknu un bija attīstījušies viegli aknu darbības traucējumi (bilirubīna līmenis serumā < 1,2 mg/dl), zāļu farmakokinētika nebija mainījusies. C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, izkļiedes tilpums un klīrenss būtiski neatšķīrās no pacientiem ar normālu aknu un nieru darbību. Bendamustīna AUC un kopējais organisma klīrenss atgriezeniski korelē ar bilirubīna līmeni serumā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 10 ml/min, tai skaitā no dialīzes atkarīgiem pacientiem, būtiskas C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, izkļiedes tilpuma un klīrensa atšķirības no pacientiem ar normālu aknu un nieru darbību netika novērotas.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētikas pētījumos tika iekļautas personas vecumā līdz 84 gadiem. Lielāks vecums neietekmē bendamustīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Suņu histoloģiskos izmeklējumos tika konstatēta makroskopiski redzama gļotādu hiperēmija un kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Mikroskopiskajos izmeklējumos atklāja plašas izmaiņas limfātiskajos audos, kas liecināja par imūnsupresiju, kā arī tubulāras izmaiņas nierēs un sēkliniekos, un atrofiskas un nekrotiskas prostatas epitēlija izmaiņas.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja, ka bendamustīns ir embriotoksisks un teratogēns.

Bendamustīns izraisa hromosomu aberācijas un ir mutagēns gan *in vivo*, gan *in vitro*. Ilgtermiņa pētījumos ar peļu mātītēm bendamustīns ir kancerogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Šķīdums infūzijām

Ir pierādīts, ka pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 3,5 stundas 25 °C/60 % RM un 2 dienas 2 °C – 8 °C polietilēna maisos.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles ir jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C, izņemot, ja sagatavošana/atšķaidīšana (utt.) ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases dzintarkrāsas stikla 25 ml flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar atveramu augšdaļu.

I klases dzintarkrāsas stikla 50 ml flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar atveramu augšdaļu.

25 ml flakoni satur 25 mg bendamustīna hidrohlorīda un tiek piegādāti kastītēs pa 1, 5 un 10 flakoniem.

50 ml flakoni satur 100 mg bendamustīna hidrohlorīda un tiek piegādāti kastītēs pa 1 un 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar bendamustīna hidrohlorīdu, nedrīkst pieļaut vielas ieelpošanu, nokļūšanu uz ādas un gļotādām (jāvalkā cimdi un aizsargtērps!). Piesārņotās ķermeņa daļas ir rūpīgi jānoskalo ar ūdeni un ziepēm, acis ir jāizskalo ar fizioloģisko sāls šķīdumu. Ja iespējams, ieteicams strādāt uz speciāliem drošības darba galdiem (ar lamināro plūsmu) ar šķidruma necaurlaidīgu, absorbējošu vienreizējas lietošanas foliju. Ja personālā ir grūtnieces, viņām nedrīkst ļaut strādāt ar citostatiskiem līdzekļiem.

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir jāizšķīdina ūdenī injekcijām, tad jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām un pēc tam jāievada intravenozas infūzijas veidā. Jāizmanto aseptiska metode.

1. Sagatavošana

Pulveris ir jāizšķīdina uzreiz pēc flakona atvēršanas.

Katru Bendamustine medac flakonu, kas satur 25 mg bendamustīna hidrohlorīda, izšķīdiniet 10 ml ūdens injekcijām, to sakratot.

Katru Bendamustine medac flakonu, kas satur 100 mg bendamustīna hidrohlorīda, izšķīdiniet 40 ml ūdens injekcijām, to sakratot.

Viens ml sagatavotā koncentrāta satur 2,5 mg bendamustīna hidrohlorīda, un tas ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

2. Atšķaidīšana

Tiklīdz ir iegūts dzidrs šķīdums (parasti pēc 5 – 10 minūtēm) visa ieteicamā Bendamustine medac deva ir nekavējoties jāatšķaida ar 0,9 % NaCl šķīdumu, lai iegūtu galīgo tilpumu – aptuveni 500 ml. Bendamustine medac ir jāatšķaida ar 0,9 % NaCl šķīdumu, nevis ar kādu citu injicējamu šķīdumu.

3. Ievadīšana

Šķīdums tiek ievadīts intravenozas infūzijas veidā 30 – 60 minūšu laikā.

Flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

15-0143

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 13. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 30. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2023