I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bendamustine medac 2,5 mg/ml milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 25 mg bendamustino hidrochlorido (bendamustino hidrochlorido monohidrato pavidalu).
Viename flakone yra 100 mg bendamustino hidrochlorido (bendamustino hidrochlorido monohidrato pavidalu).
Paruošus taip kaip nurodyta 6.6 skyriuje, 1 ml koncentrato yra 2,5 mg bendamustino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Baltos arba balkšvos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtine limfocitine leukemija (B arba C stadijos pagal *Binet*) sergančių pacientų, kuriems netinka chemoterapija deriniu, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra fludarabinas, pirmaeilis gydymas.

Vangios eigos ne Hodžkino (*non-Hodgkin*) limfomos monoterapija pacientams, kurių liga progresavo gydymo rituksimabu arba gydymo deriniu, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra rituksimabas, metu arba praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams nuo tokio gydymo pabaigos.

Pradinis dauginės mielomos (kai pagal *Durie* ir *Salmon* klasifikaciją nustatyta II stadija ir liga progresuoja arba III stadija) gydymas derinyje su prednizonu vyresniems nei 65 metų pacientams, kuriems negalima atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos ir kuriems diagnozės metu buvo nustatyta klinikinė neuropatija, dėl kurios negalima taikyti gydymo, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra talidomidas arba bortezomibas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<u>Dozavimas</u>

Lėtinės limfocitinės leukemijos monoterapija
Bendamustino hidrochlorido 100 mg/m² kūno paviršiaus ploto 1-ą ir 2-ą dieną; kas 4 savaites, iki 6 kartų.

Vangios eigos ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfomos, atsparios gydymui rituksimabu, monoterapija
Bendamustino hidrochlorido 120 mg/m² kūno paviršiaus ploto 1-ą ir 2-ą dieną; kas 3 savaites, mažiausiai 6 kartus.

Dauginė mieloma
Bendamustino hidrochlorido 120–150 mg/m² kūno paviršiaus ploto 1-ą ir 2-ą dieną ir prednizono 60 mg/m² kūno paviršiaus ploto į veną arba per burną nuo 1-os iki 4-os dienos; kas 4 savaites, mažiausiai 3 kartus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Remiantis farmakokinetiniais duomenimis, pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino kiekis serume < 1,2 mg/dl) dozės koreguoti nereikia. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino kiekis serume 1,2–3,0 mg/dl), rekomenduojama 30 % sumažinti dozę.

Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino kiekis serume > 3,0 mg/dl), duomenų nėra (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Remiantis farmakokinetiniais duomenimis, pacientams, kurių kreatinino klirensas > 10 ml/min., dozės koreguoti nereikia. Patirties apie vartojimą pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, yra nedaug.

Vaikų populiacija
Bendamustino hidrochlorido saugumas ir veiksmingumas vaikams dar neištirti. Turimų duomenų nepakanka, kad galima būtų pateikti dozavimo rekomendacijas.

Senyviems pacientams
Nėra įrodymų, kad dozės koregavimas senyviems pacientams yra būtinas (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas
Vartojamas infuzijos į veną būdu sulašinant per 30–60 minučių (žr. 6.6 skyrių).

Infuzija turi būti atliekama tik prižiūrint kvalifikuotam ir turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties gydytojui.

Prasta kaulų čiulpų funkcija yra susijusi su chemoterapijos sukeliamu hematologiniu toksiniu poveikiu. Gydymo pradėti negalima, jeigu leukocitų ir (arba) trombocitų skaičius nukrenta atitinkamai iki < 3 000/µl arba < 75 000/µl (žr. 4.3 skyrių).

Gydymą reikia nutraukti ar atidėti, jei leukocitų ir (arba) trombocitų skaičius sumažėja atitinkamai iki < 3 000/µl arba < 75 000/µl. Gydymą galima tęsti, kai leukocitų skaičius padidėja iki > 4 000/µl ir trombocitų skaičius padidėja iki > 100 000/µl.

Leukocitų ir trombocitų nadyras pasiekiamas po 14-20 dienų ir ląstelių skaičius atsistato po 3-5 savaičių. Pertraukų tarp gydymo ciklų metu rekomenduojama griežtai stebėti kraujo ląstelių skaičių (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pasireiškia ne hematologinis toksinis poveikis, dozės sumažinimas turi būti pagrįstas sunkiausiu BTK (bendrųjų toksiškumo kriterijų) laipsniu ankstesnio ciklo metu. Jeigu pasireiškia BTK 3 toksiškumo laipsnis, rekomenduojama dozę sumažinti 50 %. Gydymą rekomenduojama nutraukti pasireiškus BTK 4 toksiškumo laipsniui.

Jeigu pacientui reikia koreguoti dozę, individualiai apskaičiuota sumažinta dozė turi būti vartojama 1-ą ir 2-ą atitinkamo gydymo ciklo dieną.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Žindymo laikotarpis
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino kiekis serume > 3,0 mg/dl)
- Gelta

- Sunkus kaulų čiulpų slopinimas ir dideli kraujo ląstelių skaičiaus pakitimai (leukocitų ir (arba) trombocitų skaičius sumažėjęs atitinkamai iki < 3 000/µl arba < 75 000/µl)
- Didelės apimties operacijos likus mažiau kaip 30 dienų iki gydymo pradžios
- Infekcijos, ypač tos, kurių metu pasireiškia leukocitopenija
- Vakcinacija nuo geltonosios karštinės

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaulų čiulpų slopinimas
Pacientams, kurie buvo gydomi bendamustino hidrochloridu, gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas. Jeigu dėl gydymo pasireiškia kaulų čiulpų slopinimas, būtina bent kartą per savaitę stebėti leukocitų, trombocitų, hemoglobino ir neutrofilų skaičių. Prieš pradedant kitą gydymo ciklą, rekomenduojama pasiekti šiuos rodiklius: leukocitų ir (arba) trombocitų skaičius > 4 000/µl arba > 100 000/µl, atitinkamai.

Infekcijos
Vartojant bendamustino hidrochlorido yra pasitaikę sunkių ir mirtinų infekcijų, įskaitant bakterines (sepsį, plaučių uždegimą) ir oportunistines infekcijas, tokias, kaip *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (PJP), juostinės pūslelinės viruso (JPV) ir citomegalo viruso (CMV) sukelta infekcija. Pranešta apie progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus, įskaitant mirtinus, kurie pasitaikė pavartojus bendamustino daugiausia derinyje su rituksimabu ar obinutuzumabu. Gydymas bendamustino hidrochloridu gali sukelti užsitęsusią limfocitopeniją (< 600/µl) ir CD4-teigiamų T ląstelių (T_H ląstelių) kiekio sumažėjimą (< 200/µl), trunkančius bent 7 – 9 mėnesius po gydymo pabaigos. Limfocitopenija ir CD4-teigiamų T ląstelių sumažėjimas ryškesni, kai bendamustino vartojama kartu su rituksimabu. Pacientai, kuriems yra limfopenija ir mažas CD4-teigiamų T ląstelių kiekis, po gydymo bendamustino hidrochloridu yra imlesni (oportunistinėms) infekcijoms. Kai yra mažas CD4-teigiamų T ląstelių kiekis (< 200/µl), turi būti apgalvota *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PP) profilaktika. Visi pacientai turi būti stebimi, ar gydymo metu neatsiranda kvėpavimo sutrikimo požymių ir simptomų. Pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami praneštų apie naujus infekcijos požymius, įskaitant karščiavimą ar su kvėpavimo sistema susijusius simptomus. Jeigu atsiranda (oportunistinių) infekcijų požymių, turi būti apsvarstytas bendamustino hidrochlorido vartojimo nutraukimas.

Pacientams, kuriems pasireiškė naujų ar stiprėjančių simptomų ar požymių, susijusių su neurologinėmis ar pažinimo ypatybėmis arba elgesiu, diferencijuojant diagnozę apsvarstykite PDL galimybę. Įtarus PDL, reikia atlikti atitinkamus diagnostinius tyrimus ir gydymą sustabdyti, kol PDL diagnozė bus atmesta.

Hepatito B pakartotinis suaktyvėjimas
Po gydymo bendamustino hidrochloridu buvo hepatito B pakartotinio suaktyvėjimo atvejų lėtiniams šio viruso nešiotojams. Kai kurie atvejai baigėsi ūminiu kepenų nepakankamumu ar mirtimi. Prieš gydymą bendamustino hidrochloridu pacientus reikia ištirti, ar nėra HBV infekcijos. Jei pacientui hepatito B testas yra teigiamas (įskaitant pacientus, kuriems yra aktyvi liga), prieš gydymo pradžią būtina kepenų ligų ir hepatito B gydymo eksperto konsultacija (ji reikalinga ir pacientams, kuriems teigiamas hepatito B testas nustatomas gydymo metu). HBV nešiotojus, kuriems būtinas gydymas bendamustino hidrochloridu, gydymo metu bei kelis mėnesius po jo užbaigimo būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Odos reakcijos
Buvo gauta keletas pranešimų apie odos reakcijas. Šie reiškiniai buvo išbėrimas, sunkios odos reakcijos ir pūslinė egzantema. Vartojant bendamustino hidrochlorido gauta pranešimų apie Stivenso ir Džonsono (Stevens – Johnson) sindromo (SJS), toksinės epidermio nekrolizės (TEN) ir reakcijos į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini. Skiriantieji vaistinio preparato turi informuoti pacientus apie šių reakcijų požymius bei simptomus ir nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems atsirastų šių simptomų. Kai kurie reiškiniai pasireiškė bendamustino hidrochlorido pavartojus kartu su kitais priešvėžiniais vaistiniais

preparatais, todėl tikslus priežastinis ryšys yra neaiškus. Jeigu atsiranda odos reakcijos, jos gali progresuoti ir pasunkėti tolesnio gydymo metu. Jeigu odos reakcijos progresuoja, gydymą Bendamustine medac reikia atidėti arba nutraukti. Įtarus, kad sunkias odos reakcijas sukėlė bendamustino hidrochloridas, gydymą reikia nutraukti.

Ne melanomos tipo odos vėžys
Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurie buvo gydomi bendamustinu, pastebėta didesnė ne melanomos tipo odos vėžio (bazalinių ląstelių ir plokščialąstelinės karcinomos) rizika. Rekomenduojama periodiškai tirti visų pacientų odą, ypač jeigu yra odos vėžio rizikos veiksnių.

Širdies ligos
Gydymo bendamustino hidrochloridu metu reikia atidžiai stebėti kalio koncentraciją kraujyje pacientai, sergantys širdies ligomis ir skirti kalio papildus, jeigu K^+ koncentracija yra mažesnė nei 3,5 mEq/l, bei atlikti EKG tyrimą. Buvo pranešta apie mirtinus miokardo infarkto ir širdies nepakankamumo atvejus gydant bendamustino hidrochloridu. Pacientus, sergančius arba ankščiau sirgusius širdies liga reikia atidžiai stebėti.

Pykinimas, vėmimas
Pykinimui ir vėmimui slopinti galima skirti antiemetinį simptominį gydymą.

Naviko lizės sindromas
Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie pacientams pasireiškusį naviko lizės sindromą (NLS), susijusį su gydymu bendamustino hidrochloridu. Sindromas prasideda paprastai per 48 valandas nuo pirmosios bendamustino hidrochlorido dozės pavartojimo, o negydomas gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą ir mirtį. Prieš gydymo pradžią turi būti apsvarstytos prevencinės priemonės, tokios kaip pakankamos hidratacijos palaikymas, atidus kraujo cheminės sudėties, ypač kalio ir šlapimo rūgšties kiekio, stebėjimas ir šlapimo rūgšties kiekį mažinančių vaistinių preparatų (alopurinolio ir rasburikazės) vartojimas. Pranešta apie kelis Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės [TEN, Lajelio (*Lyell*)] atvejus kartu pavartojus bendamustino ir alopurinolio.

Anafilaksija
Vartojant bendamustino hidrochlorido, su infuzija susijusios reakcijos dažniausiai pasireiškė klinikinių tyrimų metu. Paprastai šių reakcijų simptomai būna lengvi ir pasireiškia karščiavimu, šaltkrėčiu, niežuliu ir išbėrimu. Retais atvejais pasireiškė sunkios anafilaksinės ir anafilaktoidinės reakcijos. Reikia paklausti pacientų , ar pabaigus pirmąjį gydymo ciklą, nepastebėjo simptomų, būdingų su infuzija susijusioms reakcijoms. Pacientams, anksčiau patyrusiems su infuzija susijusias reakcijas, reikia įvertinti, ar vėlesnių gydymo ciklų metu būtina taikyti priemones, padėsiančias išvengti sunkių reakcijų, įskaitant antihistamininių vaistinių preparatų, antipiretikų ir kortikosteroidų vartojimą. Pacientams, kurie patyrė 3 laipsnio arba sunkesnes alerginio tipo reakcijas, paprastai gydymas nebeatnaujinamas.

Kontracepcija
Bendamustino hidrochloridas sukelia teratogeninį ir mutageninį poveikį.
Moterims negalima planuoti nėštumo gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Pacientams vyrams gydymo metu ir bent 3 mėnesius po gydymo patariama neapvaisinti moters. Kadangi bendamustino hidrochloridas gali sukelti negrįžtamą poveikį vaisingumui, prieš pradedant gydymą, pacientams rekomenduojama užsišaldyti spermos.

Ekstravazacija
Ekstravazacijos atveju būtina nedelsiant nutraukti injekciją. Staigiai išsiurbus šalia venos patekusio tirpalo, reikia ištraukti adatą. Po to pažeistų audinių vietą reikia atšaldyti. Ranka turi būti pakelta. Papildomo gydymo, pvz., kortokosteroidų vartojimo, nauda nėra aiški.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vivo sąveikos tyrimų neatlikta.

Bendamustine medac vartojant kartu su kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais, Bendamustine medac ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis kaulų čiulpams gali sustiprėti. Gydymas, slopinantis paciento būklę arba kaulų čiulpų funkciją, gali padidinti Bendamustine medac toksinį poveikį.

Bendamustine medac ir ciklosporino ar takrolimuzo derinys gali sukelti pernelyg intensyvią imunosupresiją su limfoproliferacijos rizika.

Atlikus vakcinaciją su gyvais virusais, citostatikai gali sumažinti antikūnų susidarymą ir padidinti infekcijos, galinčios sukelti mirtį, riziką. Ši rizika yra didesnė žmonėms, kurių imunitetas jau yra prislopintas dėl pagrindinės ligos.

Bendamustino metabolizme dalyvauja citochromo P450 (CYP) 1A2 izofermentas (žr. 5.2 skyrių). Todėl galima sąveika su CYP1A2 inhibitoriais, pvz., fluvoksaminu, ciprofloksacinu, acikloviru ir cimetidinu.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/vyrų ir moterų kontracepcija
Dėl genotoksinio bendamustino poveikio (žr. 5.3 skyrių), vaisingo amžiaus moterys turėtų naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones Bendamustine medac gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir neapvaisinti moters Bendamustine medac gydymo metu ir bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas
Duomenų apie Bendamustine medac vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad bendamustino hidrochloridas sukelia letalinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį embrionui ar vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Bendamustine medac nėštumo metu vartoti negalima, nebent tai yra būtina. Motiną reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Jeigu gydymas Bendamustine medac yra absoliučiai būtinas nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja gydymo metu, pacientę reikia informuoti apie galimą riziką negimusiam vaikui ir atidžiai stebėti. Reikia įvertinti, ar pacientei reikalinga genetiko konsultacija.

Žindymas
Nežinoma, ar bendamustino išsiskiria į motinos pieną, todėl Bendamustine medac draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Gydymo Bendamustine medac metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas
Tyrimų su gyvūnais metu pastebėtas neigiamas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Kadangi Bendamustine medac gali sukelti negrįžtamą poveikį vaisingumui, prieš pradedant gydymą, pacientams rekomenduojama spermą užšaldyti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bendamustino hidrochloridas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Buvo gauta pranešimų apie ataksiją, periferinę neuropatiją ir mieguistumą gydant bendamustino hidrochloridu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia paaiškinti, kad jeigu pasireiškia šie simptomai, reikia vengti potencialiai pavojingų užduočių, pavyzdžiui, nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Bendamustino hidrochlorido dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra hematologinės nepageidaujamos reakcijos (leukopenija, trombocitopenija), odos toksinis poveikis (alerginės reakcijos), sisteminiai simptomai (karščiavimas) ir virškinimo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje
Toliau esančioje lentelėje pateikiami duomenys apie gauti bendamustino hidrochloridą.

MedDRA organų sistemų klasė	**Labai dažni (≥1/10)**	**Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)**	**Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)**	**Reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)**	**Labai reti (<1/10 000)**	**Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)**
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija NOS, įskaitant oportunistinė infekcija (pvz. Herpes zoster, citomegaloviruso, hepatito B infekciją)		Pneumo-cystis jirovecii sukelta pneumonija	Sepsis	Pirminė atipinė pneumonija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Naviko lizės sindromas	Mielo-displazijos sindromas, ūminė mieloidinė leukemija			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija NOS, trombocitopenija, limfopenija	Kraujosruva, anemija, neutropenija	Pancitopenija	Kaulų čiulpų nepakankamumas	Hemolizė	
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas NOS		Anafilaksinė reakcija, anafilaktoidinė reakcija	Anafilaksinis šokas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Nemiga, svaigulys		Mieguistumas, afonija	Skonio jutimo sutrikimas, parestezija, periferinė sensorinė neuropatija, anticholinerginis sindromas, neurologiniai sutrikimai, ataksija, encefalitas	

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)	Labai reti (<1/10 000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Širdies sutrikimai		Širdies funkcijos sutrikimas, pvz., palpitacijos, krūtinės angina, aritmija	Perikardo efuzija, miokardo infarktas, širdies nepakanka mumas		Tachikardija,	Prieširdžių virpėjimas
Kraujagysli ų sutrikimai		Hipotenzija, hipertenzija		Ūmus kraujotakos nepakankamumas	Flebitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Plaučių funkcijos sutrikimas			Plaučių fibrozė	Pneumonitas, plaučių alveoliinė hemoragija
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas, vėmimas	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas			Hemoraginis ezofagitas, kraujavimas iš virškinimo trakto	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alopecija, odos sutrikimai NOS, dilgėlinė		Eritema, dermatitas, niežulys, makulopapulinis bėrimas, hiperhidrozė		Stivenso ir Džonsono (Stevens–Johnson) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (TEN), reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai						Inkstų nepakankamumas, nefrogeninis diabetas insipidus

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)	Labai reti (<1/10 000)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Amenorėja			Nevaisingumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Gleivinės uždegimas, nuovargis, karščiavimas	Skausmas, šaltkrėtis, dehidratacija, anoreksija			Daugelio organų nepakankamumas	
Tyrimai	Hemoglobino sumažėjimas, padidėjęs kreatinino kiekis, padidėjęs karbamido kiekis	Padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs, šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis, hipokalemija				

NOS = (angl. *Not otherwise specified*) kitaip neapibrėžta.
(* = derinys su rituksimabu)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Buvo gauta keli pranešimai apie nekrozę atsitiktinai suleidus vaistinį preparatą už kraujagyslės, toksinę epidermio nekrolizę [Lajelio (*Lyell*)], naviko lizės sindromą ir anafilaksiją.

Pacientams, gydytiems šarminančiais vaistiniais preparatais (įskaitant bendamustiną), padidėja mielodisplazijos sindromo ir ūminės mieloidinės leukemijos rizika. Antrinis piktybiškėjimas gali vystytis praėjus keliems metams po chemoterapijos nutraukimo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (ĮNR) formą, kuri skelbiama https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Bendamustino hidrochlorido, sulašinto kartą kas 3 savaites per 30 min., didžiausia toleruojama dozė (DTD) buvo 280 mg/m². BTK 2 laipsnio širdies sutrikimai, atitinkantys išeminius EKG pokyčius, buvo ribojantys dozę.

Vėlesnio tyrimo metu bendamustino hidrochlorido, sulašinto 1-ą ir 2-ą dieną kas 3 savaites per 30 min., DTD buvo 180 mg/m². Dozę ribojantis toksiškumas buvo 4 laipsnio trombocitopenija. Širdies toksiškumas dozės neapribojo pagal šią schemą.

Gydymo priemonės
Specifinio priešnuodžio nėra. Kaulų čiulpų transplantacija ir kraujo perpylimas (trombocitų, eritrocitų masės) bei hematologinių augimo faktorių naudojimas gali būti hematologinio šalutinio poveikio veiksmingos kontrolės priemonės.

Bendamustino hidrochloridas ir jo metabolitai dializuojami menkai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, alkilinančios medžiagos, ATC kodas – L01AA09.

Bendamustino hidrochloridas yra specifinio veikimo alkilinanti antinavikinė medžiaga. Bendamustino hidrochlorido priešvėžinis ir citotoksinis poveikis pasireiškia dėl DNR viengubos ir dvigubos grandinės kryžminimo vykstant alkilinimo reakcijai. Dėl šios priežasties sutrinka DNR matricos funkcija ir DNR sintezė. Bendamustino hidrochlorido priešnavikinis poveikis buvo įrodytas kelių *in vitro* tyrimų su skirtingomis žmonių navikinių ląstelių linijomis (krūties vėžio, nesmulkialąstelinio ir smulkialąstelinio plaučių vėžio, kiaušidžių karcinomos ir įvairių leukemijų) metu ir tyrimų *in vivo* metu, kuriuose buvo naudojami skirtingi ekspermentiniai naviko modeliai su pelių, žiurkių ir žmogaus kilmės navikais (melanoma, krūties vėžiu, sarkoma, limfoma, leukemija ir smulkialąsteliniu plaučių vėžiu).

Bendamustino hidrochloridas, skirtingai nuo kitų alkilinančių medžiagų, buvo aktyvus žmogaus navikų ląstelių linijose. Veiklioji medžiaga neparodė arba parodė labai mažą kryžminį atsparumą žmogaus naviko ląstelių linijose su skirtingais atsparumo mechanizmais bent iš dalies dėl palyginti patvarios DNR sąveikos. Be to, klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad visiško kryžminio atsparumo nėra vartojant bendamustiną su antraciklinais, alkilinančiomis medžiagomis arba rituksimabu. Tačiau įvertintų pacientų skaičius yra nedidelis.

Lėtinė limfocitinė leukemija
Lėtinės limfocitinės leukemijos indikacija pagrįsta vieno atviro tyrimo, kuriame buvo lyginamas bendamustinas su chlorambucilu, duomenimis. Šiame prospektyviniame, daugiacentriniame, randomizuotame tyrime dalyvavo 319 anksčiau negydytų pacientų, sergančių lėtine limfocitine leukemija *Binet* B arba C stadijos, kuriems buvo reikalingas gydymas. Pirmos eilės gydymas bendamustino hidrochloridu (BEN) 100 mg/m² doze į veną 1-ą ir 2-ą dienomis buvo lyginamas su gydymu chlorambucilu (CLB) 0,8 mg/kg per parą 1-ą ir 15-ą dienomis 6 ciklų metu abejose šakose. Siekiant išvengti naviko lizės sindromo, pacientai vartojo alopurinolį.

Pacientams, kurie buvo gydomi BEN, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo žymiai ilgesnė nei pacientams, gydomiems CLB (21,5 palyginti 8,3 mėnesio, $p < 0,0001$ vėliausio papildomo stebėjimo metu). Bendras išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė (mediana nepasiekta). Vidutinė remisijos trukmė buvo 19 mėnesių gydant BEN ir 6 mėnesiai – gydant CLB ($p < 0,0001$). Abiejose gydymo šakose saugumo vertinimo duomenys neparodė netikėto nepageidaujamo poveikio vertinant pagal jo pobūdį ir dažnį. BEN dozė buvo sumažinta 34 % pacientų. Gydymas BEN buvo nutrauktas 3,9 % pacientų dėl pasireiškusių alerginių reakcijų.

Vangios eigos ne Hodžkino limfoma
Vangios eigos ne Hodžkino limfomos indikacija pagrįsta dviejų nekontroliuojamų II fazės tyrimų duomenimis. Pagrindinio perspektyvinio, daugiacentrio atviro tyrimo metu 100 pacientų, sergančių vangios eigos B-ląstelių ne Hodžkino limfoma, atsparia rituksimabo monoterapijai arba gydymo deriniams, buvo gydomi tik BEN. Pacientams anksčiau buvo taikomi vidutiniškai 3 chemoterapijos arba biologinės terapijos kursai. Anksčiau buvo taikoma vidutiniškai 2 gydymo kursai, kurių metu pacientai vartojo rituksimabo. Pacientams nebuvo atsako arba liga progresavo per 6 mėnesius po

gydymo rituksimabu. BEN dozė buvo 120 mg/m² į veną 1-ą ir 2-ą bent 6 planuojamų ciklų metu. Gydymo trukmė priklausė nuo atsako (6 planuojamų ciklų metu). Bendras atsako dažnis buvo 75 %, įskaitant 17 % visišką atsaką (CR ir CRu) ir 58 % dalinį atsaką, įvertintą nepriklausomo peržiūros komiteto. Vidutinė remisijos trukmė buvo 40 savaičių. BEN, vartojamas šiomis dozėmis ir pagal šią schemą, dažniausiai buvo gerai toleruojamas.
Indikaciją dar labiau pagrindžia kitas prospektyvinis, daugiacentrinis, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 77 pacientai. Pacientų populiacija buvo heterogeniškesnė, įskaitant pacientus, sergančius vangios eigos arba transformuota B-ląstelių ne Hodžkino limfoma, atsparia rituksimabo monoterapijai arba gydymo deriniams. Pacientams nebuvo atsako arba liga progresavo per 6 mėnesius po gydymo rituksimabu arba ankstesnis gydymas rituksimabu sukėlė nepageidaujamą reakciją. Pacientams anksčiau buvo taikomi vidutiniškai 3 chemoterapijos arba biologinės terapijos kursai. Anksčiau buvo taikoma vidutiniškai 2 gydymo kursai, kurių metu pacientai vartojo rituksimabo. Bendras atsako dažnis buvo 76 %, vidutinė atsako trukmė buvo 5 mėnesiai (29 [95 % PI 22,1, 43,1] savaitės).

Dauginė mieloma
Prospektyviniame, daugiacentriniame, atsitiktinių imčių, atvirame tyrime dalyvavo 131 pacientas, sergantis pažengusia daugybine mieloma (II stadija ir liga progresuoja arba III stadija pagal *Durie* ir *Salmon* klasifikaciją). Pirmos eilės gydymas bendamustino hidrochloridu kartu su prednizonu (BP) buvo lyginamas su gydymu melfalanu ir prednizolonu (MP). Kartu su prednizonu buvo vartojama bendamustino hidrochlorido 150 mg/m² dozė į veną 1-ą ir 2-ą dienomis arba melfalano 15 mg/m² dozė į veną 1-ą dieną. Gydymo trukmė priklausė nuo atsako ir vidutiniškai sudarė 6,8 ciklo BP grupėje ir 8,7 ciklo MP grupėje.

BP gydomiems pacientams išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo ilgesnė nei MP gydomiems pacientams (15 [95 % PI 12-21] palyginti su 12 [95 % PI 10-14] mėnesių) (p = 0,0566). Vidutinis laikas iki nesėkmingo gydymo buvo 14 mėnesių gydant BP ir 9 mėnesiai – gydant MP. Remisijos trukmė buvo 18 mėnesių gydant BP ir 12 mėnesių gydant MP. Bendro išgyvenamumo skirtumas reikšmingai nesiskyrė (35 mėnesiai gydant BP, palyginti su 33 mėnesiais vartojant MP). Abiejose gydymo šakose toleravimas atitiko žinomus saugumo duomenis, o dozė buvo žymiai daugiau sumažinta BP šakoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas
12 tiriamųjų per 30 min sulašinus į veną 120 mg/m² paviršiaus ploto dozę pusinis eliminacijos laikas $t_{1/2ß}$ buvo 28,2 minutės.
Per 30 min sulašinus į veną tirpalą centrinis paskirstymo tūris buvo 19,3 l. Nusistovėjus pusiausvyrai ir suleidus į veną injekciją boliusu, paskirstymo tūris buvo 15,8-20,5 l.
Daugiau nei 95 % medžiagos susijungia su plazmos baltymais (daugiausia albuminais).

Biotransformacija
Pagrindinis bendamustino šalinimo būdas yra hidrolizė į monohidroksi ir dihidroksi bendamustiną. N-desmetil-bendamustinas ir gama-hidroksi-bendamustinas susidaro kepenyse metabolizmo metu dalyvaujant citochromo P450 (CYP) 1A2 izofermentui. Kitos pagrindinės bendamustino metabolizmo reakcijos yra konjugacija su glutationu.

In vitro bendamustino neslopina CYP 1A4, CYP 2C 9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 arba CYP 3A4.

Eliminacija
12 tiriamųjų per 30 min sulašinus į veną 120 mg/m² paviršiaus ploto dozę vidutinis bendras klirensas buvo 639,4 ml/minutę. Apie 20 % pavartotos dozės išsiskyrė su šlapimu per 24 valandas. Su šlapimu išsiskyrė tokie kiekiai: monohidroksi-bendamustinas > bendamustinas > dihidroksi-bendamustinas > oksiduotas metabolitas > N-desmetil-bendamustinas. Su tulžimi daugiausia pasišalina poliniai metabolitai.

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems pasireiškia 30 – 70 % naviko infestacija kepenyse ir lengvas kepenų sutrikimas (bilirubino kiekis serume < 1,2 mg/dl), farmakokinetinės savybės nepakito. Pacientams, kurių kepenų ir inkstų funkcija yra normali, vertinant C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, paskirstymo tūrį bei klirensą, reikšmingo skirtumo nepastebėta. Bendamustino AUC ir bendras klirensas atvirkščiai koreliuoja su bilirubino kiekiu serume.

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis nei 10 ml/minutę, įskaitant dializuojamus pacientus, palyginti su pacientais, kurių kepenų ir inkstų funkcija yra normali, vertinant C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, paskirstymo tūrį bei klirensą, reikšmingo skirtumo nepastebėta.

Vyresnio amžiaus tiriamieji
Tiriamieji iki 84 metų amžiaus dalyvavo farmakokinetiniuose tyrimuose. Vyresnis amžius neturi įtakos bendamustino farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra:

Histologiniai tyrimai su šunims parodė makroskopiškai matomą gleivinės hiperemiją ir kraujosruvą virškinimo trakte. Mikroskopiniai tyrimai parodė labai išreikštus limfinio audinio pokyčius, rodančius imunosupresiją ir kanalėlių pokyčius inkstuose ir sėklidėse bei atrofinius ir nekrozinius pokyčius prostatos epitelyje.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad bendamustinui būdingas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis.

Bendamustinas sukelia chromosomų aberacijas ir sukelia mutageninį poveikį *in vivo* bei *in vitro*. Ilgalaikių tyrimų su pelių patelėms duomenimis, bendamustinui būdingas kancerogeninis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6. skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Infuzinis tirpalas
Miltelius ištirpinus ir praskiedus gautą koncentratą, tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 3,5 valandos laikant 25 °C temperatūroje ir 60 % santykinėje drėgmėje arba 2 paras laikant 2 °C-8 °C temperatūroje polietileniniuose maišeliuose.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant 2 °C-8 °C temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirpinti ir vaistinis preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

25 ml I tipo gintaro spalvos stiklo flakonas su bromobutilinės gumos kamščiu ir užspaudžiamu aliuminio dangteliu.
50 ml I tipo gintaro spalvos stiklo flakonas su bromobutilinės gumos kamščiu ir užspaudžiamu aliuminio dangteliu.

25 ml flakonuose yra 25 mg bendamustino hidrochlorido, kurie tiekiami pakuotėse po 1, 5 ir 10 vienetų.
50 ml flakonuose yra 100 mg bendamustino hidrochlorido, kurie tiekiami pakuotėse po 1 ir 5 vienetus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dirbant su bendamustino hidrochloridu reikia stengtis jo neįkvėpti ir vengti odos ar gleivinės kontakto (dėvėkite pirštines ir apsauginius drabužius!). Užterštas kūno dalis reikia kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu, o akis – praplauti fiziologiniu natrio chlorido tirpalu. Jeigu įmanoma, rekomenduojama dirbti ant specialių apsauginių darbastalių (su laminariniu srautu) ant skysčiams nepralaidžios, sugeriančios vienkartinės folijos. Su šiuo citostatiniu vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.

Miltelius infuzinio tirpalo koncentratui reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, po to praskiesti 0,9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir sulašinti į veną infuzijos būdu. Reikia laikytis aseptikos taisyklių.

1. Tirpinimas
Miltelius reikia ištirpinti nedelsiant atidarius flakoną.
Ištirpinkite miltelius purtydami kiekvieną Bendamustine medac flakoną, kuriame yra 25 mg bendamustino hidrochlorido, 10 ml injekcinio vandens.
Ištirpinkite miltelius purtydami kiekvieną Bendamustine medac flakoną, kuriame yra 100 mg bendamustino hidrochlorido, 40 ml injekcinio vandens.
1 ml paruošto koncentrato, atrodančio kaip skaidrus bespalvis tirpalas, yra 2,5 mg bendamustino hidrochlorido.

2. Praskiedimas
Gavus skaidrų tirpalą (paprastai po 5–10 minučių) nedelsdami praskieskite rekomenduojamą Bendamustine medac dozę 0,9 % natrio chlorido tirpalu, kad būtų gautas maždaug 500 ml tirpalo tūris. Bendamustine medac reikia praskiesti 0,9 % natrio chlorido tirpalu, o ne su kitais injekciniais tirpalais.

3. Vartojimas
Tirpalas vartojamas infuzijos į veną būdu sulašinant per 30–60 min.
Flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

25 mg, N1 – LT/1/16/3861/001
25 mg, N5 – LT/1/16/3861/002
25 mg, N10 – LT/1/16/3861/003
100 mg, N1 – LT/1/16/3861/004
100 mg, N5 – LT/1/16/3861/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2023 m. rugsėjo mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt