**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bendamustine / Actavis 2,5 mg / ml κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

1 ml του πυκνού σκευάσματος περιέχει υδροχλωρική βενδαμουστίνη 2,5 mg όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με την παράγραφο 6.6.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 25 mg υδροχλωρικής βενδαμουστίνης.
Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg υδροχλωρικής βενδαμουστίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις
 **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία πρώτης γραμμής της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (στάδιο Binet B ή C) σε ασθενείς για τους οποίους η χημειοθεραπεία συνδυασμού φλουδαραβίνης δεν είναι κατάλληλη.

Χαμηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα ως μονοθεραπεία σε ασθενείς των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών μετά τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή σχήμα που περιέχει ριτουξιμάμπη.

Πρώτης γραμμής θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (Durie-Salmon σταδίου ΙΙ με εξέλιξη ή σταδίου ΙΙΙ) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων και οι οποίοι έχουν κλινικά νευροπάθεια κατά τη στιγμή της διάγνωσης η οποία καθιστά απαγορευτική τη χρήση της θαλιδομίδης ή βορτεζομίμπης ως θεραπεία.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Προφυλάξεις χορήγησης

Για ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 - 60 λεπτών (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η έγχυση πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ενός ειδικευμένου και έμπειρου γιατρού στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Πτωχή λειτουργία του μυελού των οστών που συνδέεται με αυξημένη προκαλούμενη από χημειοθεραπεία αιματολογική τοξικότητα: Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει εάν οι τιμές των λευκοκυττάρων και / ή αιμοπεταλίων έχουν μειωθεί σε <3.000 / μl ή <75.000 / μl, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δοσολογία

*Μονοθεραπεία για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία*

100 mg / m2 εμβαδού επιφανείας σώματος υδροχλωρική βενδαμουστίνη κατά τις ημέρες 1 και 2; κάθε 3 εβδομάδες.

*Μονοθεραπεία για χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα μη-Hodgkin με ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη*

120 mg / m2 εμβαδού επιφανείας σώματος υδροχλωρική βενδαμουστίνη κατά τις ημέρες 1 και 2; κάθε 3 εβδομάδες.

*Πολλαπλό μυέλωμα*

120- 150 mg / m2 εμβαδού επιφανείας σώματος υδροχλωρική βενδαμουστίνη κατά τις ημέρες 1 και 2, 60 mg / m2 εμβαδού επιφανείας σώματος πρεδνιζόνης χορηγουμένης i.v. ή από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 4; κάθε 4 εβδομάδες.

Η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί ή να καθυστερήσει αν οι τιμές λευκοκυττάρων και / ή αιμοπεταλίων έχουν μειωθεί σε <3.000 / μl ή <75.000 / μl, αντίστοιχα. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μετά εφόσον οι τιμές των λευκοκυττάρων έχουν αυξηθεί σε τιμές> 4.000 / μl και των αιμοπεταλίων σε > 100.000 / μl.

Ο ελάχιστος αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων παρατηρείται μετά από 14-20 ημέρες με την αναδημιουργία να επιτυγχάνεται μετά από 3- 5 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια των άνευ θεραπείας διαστημάτων, συνιστάται αυστηρή παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση μη-αιματολογικής τοξικότητας οι μειώσεις της δόσης πρέπει να βασίζονται στους χειρότερους Βαθμούς CTC στο προηγούμενο κύκλο. Μια μείωση της δόσης κατά 50% συνιστάται σε περίπτωση CTC 3ου Βαθμού τοξικότητας. Η διακοπή της θεραπείας, συνιστάται στην περίπτωση CTC 4ου Βαθμού τοξικότητας.

Εάν ένας ασθενής απαιτεί τροποποίηση της δόσης η ατομικά υπολογισμένη μειωμένη δόση θα πρέπει να χορηγείται την ημέρα 1 και 2 του αντίστοιχου κύκλου θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηπατική δυσλειτουργία*
Με βάση φαρμακοκινητικά στοιχεία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού <1,2 mg / dl). Μια μείωση της δόσης κατά 30% συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού 1,2-3,0 mg/dl).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τιμές χολερυθρίνης στον ορό του> 3,0 mg / dl) (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Νεφρική δυσλειτουργία*
Με βάση φαρμακοκινητικά στοιχεία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης> 10 ml / min. Η εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*
Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά και εφήβους με Bendamustine / Actavis.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*
Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η κόνις για πυκνό σκεύασμα για διάλυμα προςπρος έγχυση θα πρέπει να ανασυσταθεί με νερό για ένεση, αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) και έπειτα να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση, την αραίωση και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κατά τη διάρκεια του θηλασμού
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού> 3,0 mg / dl)
- ίκτερος
- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών και σοβαρές αλλοιώσεις στις γενικές εξετάσεις αίματος (τιμές λευκοκυττάρων και / ή αιμοπεταλίων μειώθηκαν σε <3000 / μl ή <75.000 / μL, αντιστοίχως)
- Σοβαρή χειρουργική επέμβαση σε λιγότερο από 30 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας
- Λοιμώξεις, ιδίως όσον αφορά λευκοκυτταροπενία
- Εμβολιασμός για κίτρινο πυρετό

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Μυελοκαταστολή
Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουστίνη μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή. Στην περίπτωση της θεραπείας που σχετίζεται με μυελοκαταστολή, τα λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, αιμοσφαιρίνη και ουδετερόφιλα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση. Πριν από την έναρξη του επόμενου κύκλου της θεραπείας, οι ακόλουθες παράμετροι συνιστώνται: τιμές λευκοκυττάρων και / ή αιμοπεταλίων > 4000 / μl ή > 100.000 / μl, αντιστοίχως.

Λοιμώξεις
Μόλυνση, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και σήψη, έχει αναφερθεί. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μόλυνση έχει συσχετισθεί με νοσηλεία, σηπτικό σοκ και θάνατο. Ασθενείς με ουδετεροπενία ή / και λεμφοπενία μετά από θεραπεία με υδροχλωρική bendamustine είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Ασθενείς με μυελοκαταστολή μετά από θεραπεία με βενδαμουστίνη υδροχλωρική πρέπει να συμβουλεύονται ή να επικοινωνούν με ένα γιατρό αν έχουν συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης, όπως πυρετός ή αναπνευστικά συμπτώματα.

Δερματικές αντιδράσεις
Ένας αριθμός δερματικών αντιδράσεων έχει αναφερθεί. Στα συμβάντα αυτά έχουν συμπεριληφθεί εξάνθημα, τοξικές δερματικές αντιδράσεις και πομφολυγώδες εξάνθημα. Ορισμένα γεγονότα συνέβησαν όταν η υδροχλωρική βενδαμουστίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες, έτσι η ακριβής σχέση είναι αβέβαιη. Όπου συμβαίνουν δερματικές αντιδράσεις, μπορεί να είναι σταδιακές και να αυξηθεί σε σοβαρότητα με περαιτέρω θεραπεία. Αν οι δερματικές αντιδράσεις είναι προοδευτικές, το Bendamustine / Actavis θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται. Για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπου υπάρχει υποψία για σχέση με υδροχλωρική βενδαμουστίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ασθενείς με καρδιακές διαταραχές
Κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροχλωρική βενδαμουστίνη η συγκέντρωση καλίου στο αίμα πρέπει να παρακολουθείται στενά και θα πρέπει να δοθεί συμπλήρωμα καλίου K+ <3.5 mEq /l, και μέτρηση του ΗΚΓ πρέπει να εκτελείται.

Ναυτία, έμετος
Κάποιο αντιεμετικό μπορεί να δοθεί για τη συμπτωματική θεραπεία της ναυτίας και του εμετού.

Σύνδρομο λύσης όγκου
Σύνδρομο λύσης όγκου που σχετίζεται με τη θεραπεία με υδροχλωρική bendamustine έχει αναφερθεί σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές. Η έναρξη τείνει να είναι εντός 48 ωρών από την πρώτη δόση υδροχλωρικής βενδαμουστίνης και χωρίς παρέμβαση, μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Τα προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν τήρηση επαρκούς όγκου και στενή παρακολούθηση της χημείας του αίματος, ιδιαίτερα του καλίου και επιπέδων του ουρικού οξέος. Η χρήση αλλοπουρινόλης κατά τις πρώτες μίας έως δύο εβδομάδες θεραπείας με υδροχλωρική βενδαμουστίνη μπορεί να εξετασθεί, αλλά όχι κατ 'ανάγκη ως τυπική. Ωστόσο, έχουν υπάρξει μερικές περιπτώσεις Συνδρόμου Stevens Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης όταν βενδαμουστίνη και αλλοπουρινόλη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

Αναφυλαξία
Αντιδράσεις κατά την έγχυση της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης παρουσιάζονται συχνά σε κλινικές δοκιμές. Τα συμπτώματα είναι γενικά ήπια και περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, κνησμό και εξάνθημα. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν συμβεί σοβαρές αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι ασθενείς πρέπει να ερωτηθούν για συμπτώματα που υποδηλώνουν αντιδράσεις στην έγχυση μετά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας. Μέτρα για την πρόληψη σοβαρών αντιδράσεων, όπως τα αντιϊσταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξεταστούν σε επόμενους κύκλους σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως παρουσιάσει αντιδράσεις έγχυσης.
Οι ασθενείς που εμφάνισαν Βαθμού 3 ή χειρότερες αλλεργικού τύπου αντιδράσεις τυπικά δεν επανεκτέθηκαν.

Αντισύλληψη
Η Υδροχλωρική βενδαμουστίνη είναι τερατογόνος και μεταλλαξιογόνος.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Θα πρέπει να ζητούν συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουστίνη λόγω της πιθανής μη-αναστρέψιμης στειρότητας.

Εξαγγείωση
Ενδεχόμενη ένεση με εξαγγείωση πρέπει να σταματήσει αμέσως. Η βελόνα πρέπει να αφαιρεθεί μετά από μία σύντομη αναρρόφηση. Στη συνέχεια η προσβεβλημένη περιοχή του ιστού θα πρέπει να ψύχεται. Ο βραχίονας πρέπει να είναι σηκωμένος. Συμπληρωματικές θεραπείες, όπως η χρήση κορτικοστεροειδών δεν έχουν σαφές όφελος.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί *in-vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης.

Όταν η υδροχλωρική βενδαμουστίνη συνδυάζεται με μυελοκατασταλτικούς παράγοντες, η επίδραση της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης και / ή συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για τον μυελό των οστών μπορεί να ενισχυθεί. Οποιαδήποτε θεραπεία επιφέρει μείωση κατάστασης απόδοσης του ασθενούς ή αλλοιώνει τη λειτουργία του μυελού των οστών, μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης.

Συνδυασμός της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης με κικλοσπορίνη ή τακρόλιμους μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική ανοσοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοπολλαπλασιασμού.

Τα κυτταροστατικά μπορεί να μειώσουν το σχηματισμό αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό ζώντος ιού και να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης που μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρο έκβαση. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σε άτομα που ήδη βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή λόγω της υποκείμενης νόσου τους.

Ο μεταβολισμός της βενδαμουστίνης περιλαμβάνει συμμετοχή ισοενζύμων κυτοχρώματος P450 (CYP) 1A2 (βλέπε παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, η δυνατότητα αλληλεπίδρασης με αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη, ακυκλοβίρη και σιμετιδίνη υπάρχει.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης σε έγκυες γυναίκες. Σε μη-κλινικές μελέτες η υδροχλωρική βενδαμουστίνη ήταν έμβρυο - / κυηματο - θανατηφόρος, τερατογόνος και γονοτοξική (βλέπε παράγραφο 5.3). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η Bendamustine / Actavis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Η μητέρα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Αν είναι απολύτως απαραίτητη η θεραπεία με υδροχλωρική βενδαμουστίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους κινδύνους για το αγέννητο παιδί και να παρακολουθείται προσεκτικά. Πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα γενετικής συμβουλευτικής.

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν η βενδαμουστίνη περνά στο μητρικό γάλα, επομένως, η Bendamustine / Actavis αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Bendamustine / Actavis.

Γονιμότητα
Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας Bendamustine / Actavis.

Οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με Bendamustine / Actavis δεν συνιστάται να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συμβουλές για τη διατήρηση του σπέρματος πρέπει να αναζητούνται πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη-αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενη σε θεραπεία με Bendamustine / Actavis.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, αταξία, περιφερική νευροπάθεια και υπνηλία έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροχλωρική βενδαμουστίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ότι εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση και η χρήση μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας
Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με υδροχλωρική βενδαμουστίνη είναι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (λευκοπενία, θρομβοπενία), δερματολογική τοξικότητα (αλλεργικές αντιδράσεις), συστηματικά συμπτώματα (πυρετός), συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος).

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων
Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τα δεδομένα που λήφθηκαν με την χρήση υδροχλωρικής βενδαμουστίνης σε κλινικές δοκιμές.

Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1 / 10), συχνές (≥1 / 100 έως <1/10), μη-συχνές (≥1 / 1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1 / 10.000 έως <1 / 1.000), πολύ σπάνιες (<1 / 10.000), μη-γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Πολύ συχνές | Λοίμωξη ΜΑΚ \* |
| Σπάνιες | Σήψη |
| Πολύ σπάνιες | Πρωτογενής άτυπη πνευμονία  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη-καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Συχνές | Σύνδρομο λύσης όγκου |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Πολύ συχνές | Λευκοπενία ΜΑΚ \*, θρομβοκυτοπενία |
| Συχνές | αιμορραγία, αναιμία, ουδετεροπενία |
| Πολύ σπάνια | Αιμόλυση |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Συχνές | Υπερευαισθησία ΜΑΚ \* |
| Σπάνιες | Αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση |
| Πολύ σπάνιες | Αναφυλακτικό σοκ |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Αϋπνία |
| Σπάνιες | Υπνηλία, αφωνία |
| Πολύ σπάνιες | Δυσγευσία, παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, αντιχολινεργικό σύνδρομο, νευρολογικές διαταραχές, αταξία, εγκεφαλίτιδα |
| Καρδιακές διαταραχές | Συχνές | Καρδιακή δυσλειτουργία, όπως αίσθημα παλμών, στηθάγχη, αρρυθμία |
| Όχι συχνές | Περικαρδιακή συλλογή |
| Πολύ σπάνιες | Ταχυκαρδία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Υπόταση, υπέρταση |
| Σπάνιες | Οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια |
| Πολύ σπάνιες | Φλεβίτιδα  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Συχνές | Πνευμονική δυσλειτουργία |
| Πολύ σπάνια | Πνευμονική ίνωση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Πολύ συχνές | Ναυτία, έμετος |
| Συχνές | Διάρροια, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα |
| Πολύ σπάνιες | Αιμορραγική οισοφαγίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία |
| Διαταραχές του ήπατος | Μη-γνωστές | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Αλωπεκία, δερματικές διαταραχές ΜΑΚ \* |
| Σπάνιες | Ερύθημα, δερματίτιδα, κνησμός, κηλιδο-βλατιδώδες εξάνθημα, υπερίδρωση |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Συχνές | Αμηνόρροια |
| Πολύ σπάνιες | Υπογονιμότητα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές | Φλεγμονή του βλεννογόνου, κόπωση, πυρεξία |
| Κοινή | Πόνος, ρίγη, αφυδάτωση, ανορεξία |
| Πολύ σπάνιες | Πολυοργανική ανεπάρκεια |
| Έρευνες | Πολύ συχνές | Μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση κρεατινίνης, αύξηση ουρίας |
| Κοινή | Αυξημένη AST, αυξημένη ALT, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, αύξηση χολερυθρίνης, υποκαλιαιμία |

ΜΑΚ = μη-άλλως καθοριζόμενα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν βενδαμουστίνη σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη ή σε συνδυασμό με αλλοπουρινόλη και ριτουξιμάμπη.

Ο λόγος CD4 / CD8 μπορεί να ελαττωθεί. Μία μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ο κίνδυνος της λοίμωξης (π.χ. με έρπητα ζωστήρα) μπορεί να αυξηθεί.

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές νέκρωσης μετά από τυχαία εξω-αγγειακή χορήγηση και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο λύσης όγκου και αναφυλαξία.

Υπάρχουν αναφορές δευτεροπαθών όγκων, συμπεριλαμβανομένων μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, μυελοπολλαπλασιαστικών διαταραχών, οξείας μυελογενής λευχαιμίας και βρογχικό καρκίνωμα. Δεν έχει προσδιοριστεί η σχέση με τη θεραπεία βενδαμουστίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\*.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Μετά την εφαρμογή έγχυσης 30 λεπτών υδροχλωρικής βενδαμουστίνης μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 280 mg / m2. Καρδιακά συμβάματα CTC Βαθμού 2 τα οποία ήταν συμβατά με ισχαιμικές αλλοιώσεις ΗΚΓ συνέβησαν, τα οποία θεωρούνται δοσοπεριοριστικά.

Σε μια επακόλουθη μελέτη με έγχυση 30 λεπτών υδροχλωρικής βενδαμουστίνης στις ημέρες 1 και 2 κάθε 3 εβδομάδες η MTD βρέθηκε να είναι 180 mg / m2. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν Βαθμού 4 θρομβοπενία. Η καρδιακή τοξικότητα δεν ήταν δοσοπεριοριστική με αυτό το σχήμα χορήγησης.

Αντίδοτα
Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Μεταμόσχευση μυελού των οστών και μεταγγίσεις (αιμοπετάλια, συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα) μπορεί να γίνουν ή αιματολογικοί αυξητικοί παράγοντες μπορούν να δοθούν ως αποτελεσματικά αντίμετρα για τον έλεγχο αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η υδροχλωρική βενδαμουστίνη και οι μεταβολίτες της, είναι σε μικρό βαθμό διηθήσιμα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01AA09

Η υδροχλωρική βενδαμουστίνη είναι ένας αλκυλιωτικός αντικαρκινικός παράγοντας με μοναδική δραστικότητα. Το αντινεοπλασματικό και κυτταροκτόνο αποτέλεσμα της υδροχλωρικής βενδαμουστίνη βασίζεται ουσιαστικά σε μια διασταυρούμενη σύνδεση μονών και διπλών αλυσίδων του DNA με αλκυλίωση. Ως αποτέλεσμα, οι λειτουργίες μήτρας του DNA, η σύνθεση και επιδιόρθωση DNA είναι δυσλειτουργικές. Το αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα της υδροχλωρικής βενδαμουστίνης έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες *in vitro* σε διάφορες ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές όγκων (καρκίνος του μαστού, μη-μικροκυτταρικός και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνωμα ωοθηκών και διάφορες λευχαιμίες) και *in vivo* σε διάφορα πειραματικά μοντέλα όγκου με όγκους ποντικού, αρουραίου και ανθρώπινης προέλευσης (μελάνωμα, καρκίνο μαστού, σάρκωμα, λέμφωμα, λευχαιμία και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα).

Η υδροχλωρική βενδαμουστίνη έδειξε χαρακτηριστικά δραστικότητας σε ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές όγκου διαφορετικά από εκείνα άλλων αλκυλιωτικών παραγόντων. Η δραστική ουσία έδειξε απουσία ή πολύ χαμηλή διασταυρούμενη ανθεκτικότητα σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές όγκων με διαφορετικούς μηχανισμούς αντοχής τουλάχιστον εν μέρει, λόγω της συγκριτικά εμμένουσας αλληλεπίδρασης με το DNA. Επιπλέον, δείχθηκε σε κλινικές μελέτες ότι δεν υπάρχει πλήρης διασταυρούμενη αντοχή του βενδαμουστίνης με ανθρακυκλίνες, παράγοντες αλκυλίωσης ή ριτουξιμάμπη. Ωστόσο, ο αριθμός των αξιολογηθέντων ασθενών είναι μικρός.

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
Η ένδειξη για χρήση σε χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία υποστηρίζεται από μια μονήρη ανοιχτή μελέτη σύγκρισης της βενδαμουστίνης με χλωραμβουκίλη. Στην προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, συμπεριελήφθησαν 319 ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία σταδίου Binet B ή C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και που χρειάζονται θεραπεία. Η θεραπεία πρώτης γραμμής με ενδοφλέβια έγχυση υδροχλωρικής βενδαμουστίνης 100 mg / m² τις ημέρες 1 και 2 (BΕΝ) συγκρίθηκε με την θεραπεία με χλωραμπουκίλη 0,8 mg / kg ημέρα 1 και 15 (CLB) για 6 κύκλους και στα δύο σκέλη. Οι ασθενείς έλαβαν αλλοπουρινόλη, προκειμένου να αποφευχθεί το σύνδρομο λύσης όγκου.

Οι ασθενείς με BEN είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη εξέλιξης διάμεση επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με θεραπεία CLB (21,5 έναντι 8,3 μηνών, p <0,0001 στην τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης). Η συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική (διάμεσος δεν έχει επιτευχθεί). Η διάμεση διάρκεια της ύφεσης ήταν 19 μήνες με την BΕΝ και 6 μήνες θεραπείας με CLB (p <0,0001). Η αξιολόγηση της ασφάλειας και στα δύο σκέλη της θεραπείας δεν αποκάλυψε μη-αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη φύση και τη συχνότητα. Η δόση της ΒΕΝ μειώθηκε σε 34% των ασθενών. Η αγωγή με BΕΝ διεκόπη σε 3,9% των ασθενών λόγω αλλεργικών αντιδράσεων.

Χαμηλής κακοήθειας μη-Hodgkin’s λεμφώματα
Η ένδειξη για χαμηλής κακοήθειας μη-Hodgkin’s λεμφωμάτων στηρίχθηκε σε δύο μη-ελεγχόμενες δοκιμές φάσης ΙΙ.

Στην κεντρική προοπτική, πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη 100 ασθενών με βραδείας Β κυττάρων μη-Hodgkin' λεμφώματα με ανθεκτικότητα στη μονο- ή συνδυασμένη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BΕΝ ως μόνο παράγοντα. Οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά διάμεσο 3 προηγούμενες χημειοθεραπείες ή βιολογικές θεραπείες. Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών με ριτουξιμάμπη ήταν 2. Οι ασθενείς δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχε υπάρξει εξέλιξη μέσα σε 6 μήνες μετά τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη. Η δόση του ΒΕΝ ήταν 120 mg / m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 και 2 και προγραμματισμένη για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την ανταπόκριση (6 κύκλοι είχαν προγραμματιστεί). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 75% συμπεριλαμβανομένου 17% πλήρους (CR και CRu) και 58% μερικής ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης. Η διάμεση διάρκεια της ύφεσης ήταν 40 εβδομάδες. Η BEN ήταν γενικά καλά ανεκτή όταν χορηγήθηκε σε αυτή τη δόση και το πρόγραμμα.

Η ένδειξη αυτή ενισχύεται περαιτέρω από μια άλλη προοπτική, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη που περιλαμβάνει 77 ασθενείς. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν πιο ετερογενής συμπεριλαμβάνοντας: χαμηλής κακοήθειας ή μετασχηματισμένων Β κυττάρων μη-Hodgkin λεμφώματα ανθεκτικά στη μονο- ή θεραπεία συνδυασμού με ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς που δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχαν εξέλιξη μέσα σε 6 μήνες ή είχαν μια επιβλαβή αντίδραση σε προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη. Οι ασθενείς είχαν λάβει, κατά διάμεσο 3 προηγούμενες χημειοθεραπείες ή βιολογικά προγράμματα θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων προγραμμάτων που περιέχουν ριτουξιμάμπη ήταν 2. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 76% με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 5 μήνες (29 [95% CI 22,1, 43,1] εβδομάδες).

Πολλαπλό μυέλωμα
Σε μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη συμπεριλήφθηκαν 131 ασθενείς με προχωρημένο πολλαπλούν μυέλωμα (Durie-Salmon στάδιο ΙΙ σε εξέλιξη ή στάδιο ΙΙΙ). Η θεραπεία πρώτης γραμμής με υδροχλωρική βενδαμουστίνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη (ΒΡ) συγκρίθηκε με τη θεραπεία με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (MP). Ούτε η επιλεξιμότητα μεταμόσχευσης, μήτε η παρουσία των συγκεκριμένων συνοσηρότητων έπαιξε ρόλο για ένταξη στην μελέτη. Η δόση ήταν βενδαμουστίνη υδροχλωρική 150 mg / m² IV τις ημέρες 1 και 2 ή μελφαλάνη 15 mg ενδοφλεβίως / τ.μ. την ημέρα 1 κάθε ένα σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την ανταπόκριση και ήταν κατά μέσο όρο 6,8 κύκλους στην ομάδα της BP και 8,7 κύκλους στην ομάδα MP.

Οι ασθενείς με θεραπεία BP είχαν μεγαλύτερη διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση έναντι αυτών με MP (15 [95% CI 12 21] έναντι 12 [95% CI 10 14] μήνες) (p = 0,0566). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ήταν 14 μήνες σε θεραπεία με την BP και 9 μήνες σε θεραπεία με MP. Η διάρκεια της ύφεσης ήταν 18 μήνες με την BP και 12 μήνες με τη θεραπεία με MP. Η διαφορά στη συνολική επιβίωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική (35 μήνες ΒΡ έναντι 33 μήνες MP). Η ανεκτικότητα και στα δύο σκέλη της θεραπείας ήταν σύμφωνη με το γνωστά χαρακτηριστικά ασφάλειας των αντίστοιχων φαρμακευτικών προϊόντων με σημαντικά περισσότερες μειώσεις της δόσης στο βραχίονα της BP.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Κατανομή
Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής t1/2SS μετά από 30 λεπτά IV έγχυση 120 mg/ m2 επιφάνειας σώματος σε 12 άτομα ήταν 28,2 λεπτά.

Μετά από 30 λεπτά ενδοφλέβιας. έγχυσης, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 19.3 l. Κάτω από συνθήκες σταθερής κατάστασης μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση, ο όγκος κατανομής ήταν 15.8 – 20.5 l.

Περισσότερο από το 95% της ουσίας συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως με την αλβουμίνη).

Μεταβολισμός
Μία σημαντική οδός κάθαρσης της βενδαμουστίνης είναι η υδρόλυση της μονοϋδροξυ -και διυδροξυ-βενδαμουστίνης. Ο σχηματισμός της Ν-απομεθυο βενδαμουστίνης και γάμμα-υδροξυ βενδαμουστίνης μέσω ηπατικού μεταβολισμού περιλαμβάνει ισοένζυμα 1A2 κυτοχρώματος P450 (CYP) . Μια άλλη κύρια οδός μεταβολισμού βενδαμουστίνης περιλαμβάνει σύζευξη με γλουταθειόνη.

*In vitro* η βενδαμουστίνη δεν αναστέλλει τα CYP 1Α4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, 2E1 ή CYP 3A4.

Αποβολή
Η μέση ολική κάθαρση μετά από 30 λεπτά ενδοφλέβιας έγχυσης 120 mg/ m2 επιφάνειας σώματος σε 12 άτομα ήταν 639.4 ml / λεπτό. Περίπου το 20% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα εντός 24 ωρών. Οι ποσότητες που εκκρίνονται στα ούρα ήταν της σειράς μονουδρόξυ-βενδαμουστίνη> βενδαμουστίνη> διυδροξυ-βενδαμουστίνη> οξειδωμένος μεταβολίτη> Ν-απομεθυλιωμένης βενδαμουστίνης. Στη χολή, οι κυρίως πολικοί μεταβολίτες έχουν απομακρυνθεί.

Ηπατική διαταραχή
Σε ασθενείς με 30 - 70% προσβολή όγκου του ήπατος και ήπια ηπατική διαταραχή (χολερυθρίνη ορού <1.2 mg/dl) η φαρμακοκινητική συμπεριφορά δεν άλλαξε. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία σε σχέση με την Cmax, tmax AUC, Τ1/2SS, τον όγκο κατανομής και την κάθαρση. Το AUC και η συνολική κάθαρση στο σώμα της βενδαμουστίνης σχετίζονται αντιστρόφως με τη χολερυθρίνη ορού.

Νεφρικήδιαταραχή
Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης> 10 ml / min, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που εξαρτώνται από αιμοκάθαρση, καμία σημαντική διαφορά σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία δεν παρατηρήθηκε σε σχέση με την Cmax, tmax AUC, Τ1/2 SS, όγκος κατανομής και η κάθαρση.

Ηλικιωμένα άτομα
Άτομα έως και 84 ετών συμπεριλήφθηκαν στις φαρμακοκινητικές μελέτες. Η ανώτατη ηλικία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βενδαμουστίνης.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση ήταν ως εξής:

Ιστολογικές έρευνες σε σκύλους έδειξαν μακροσκοπικά ορατή υπεραιμία του βλεννογόνου και αιμορραγία στην γαστρεντερική οδό. Μικροσκοπικές έρευνες έδειξαν εκτεταμένες αλλαγές του λεμφικού ιστού που υποδηλώνει ανοσοκαταστολή και σωληναριακές μεταβολές των νεφρών και των όρχεων, όπως επίσης και ατροφικές, νεκρωτικές αλλαγές στο επιθήλιο του προστάτη.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η βενδαμουστίνη είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος.

Η Βενδαμουστίνη επάγει χρωμοσωμικές ανωμαλίες και είναι μεταλλαξιογόνος *in vivo* όσο και *in vitro*. Σε μακροχρόνιες μελέτες σε θηλυκά ποντίκια η βενδαμουστίνη είναι καρκινογόνος.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

*Πριν από το άνοιγμα:* 2 χρόνια

*Ανασυσταθέν πυκνό σκεύασμα*
Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί αμέσως μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου.
Το ανασυσταθέν πυκνό σκεύασμα θα πρέπει να αραιώνεται αμέσως με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (βλέπε παράγραφο 6.6).

*Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση*
Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3,5 ώρες στους 25 ° C / 60% RH, υπό κανονικές συνθήκες φωτός και 2 ημέρες στους 2 ° C έως 8 ° C, προστατευμένο από το φως, σε σακούλες από πολυαιθυλένιο.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 ° C, εκτός εάν η ανασύσταση / αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη-ανοιγμένο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση ή την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τύπου Ι γυάλινα φιαλίδια των 26 ml ή 60 ml με από καουτσούκ τύπου I (βρωμοβουτύλιο) λυο-πώμα και πώμα αλουμινίου με δίσκο από πολυπροπυλένιο. <Τα φιαλίδια είναι επενδυμένα με προστατευτικό περίβλημα.>

26 ml-φιαλίδια περιέχουν υδροχλωρική βενδαμουστίνη 25 mg και διατίθεται σε συσκευασίες των 1, 5, 10 και 20 φιαλιδίων.
60 ml-φιαλίδια περιέχουν 100 mg υδροχλωρικής βενδαμουστίνη και διατίθεται σε συσκευασίες του 1 και 5 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στην αγορά.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κατά το χειρισμό Bendamustine / Actavis, πρέπει να αποφεύγεται η εισπνοή, επαφή με το δέρμα ή την επαφή με τους βλεννογόνους (φοράτε γάντια και προστατευτικά ρούχα!). Τα μολυσμένα μέρη του σώματος θα πρέπει να ξεπλένονται προσεκτικά με νερό και σαπούνι, τα μάτια θα πρέπει να ξεπλένονται με φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα. Εάν είναι δυνατόν, συνιστάται να λειτουργήσει για τους ειδικούς πάγκους εργασίας ασφαλείας (αστρόβιλης ροής), με αδιαπέραστο από υγρά, απορροφητικό αλουμινόχαρτο μιας χρήσης. Το προσωπικό σε εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί από το χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων.

Η κόνις για πυκνό σκεύασμα προς έγχυση θα πρέπει να ανασυσταθεί με νερό για ένεση, να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) και έπειτα να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Ασηπτική τεχνική πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

*1. Ανασύσταση*
Ανασυστήσατε κάθε φιαλίδιο που περιέχει υδροχλωρική Bendamustine / Actavis βενδαμουστίνη 25 mg σε 10 ml νερό για ένεση με ανακίνηση.

Ανασυστήσατε κάθε φιαλίδιο που περιέχει υδροχλωρική Bendamustine / Actavis βενδαμουστίνη 100 mg σε 40 ml νερό για ένεση με ανακίνηση.

Το ανασυσταθέν συμπύκνωμα περιέχει υδροχλωρική βενδαμουστίνη 2,5 mg ανά ml και εμφανίζεται ως ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

*2. Αραίωση*
Μόλις ληφθεί ένα διαυγές διάλυμα (συνήθως μετά από 5-10 λεπτά) αραιώστε το σύνολο της συνιστώμενης δόσης Bendamustine / Actavis αμέσως με διάλυμα 0.9% NaCl για να παραχθεί ένας τελικός όγκος περίπου 500 ml.
/.../ Πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα 0,9% NaCl και όχι με οποιοδήποτε άλλο ενέσιμο διάλυμα.

*3. Χορήγηση*
Το διάλυμα χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 30-60 λεπτά.
Τα φιαλίδια προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση που διαπιστωθούν τυχόν εμφανή σημάδια φθοράς ή ζημιών στα φιαλίδια. Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματίδια ή αποχρωματισμό. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον το διάλυμα είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78, Hafnarfjördur 220

Iceland

+354 550 3300

+354 550 3301

E-Mail: actavis@actavis.is

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<{MM / ΕΕΕΕ}>
<{ΗΗ / MM / ΕΕΕΕ}>
<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]