



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

**Bendamustin Aramis
2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való
koncentrátumhoz**

(bendamusztin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Aramis Pharma Kft.

Kelt: 2015. május 6.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	11
I. Bevezetés	12
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	13
II.2 Hatóanyag	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	17
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	19
IV.2.2 Bioegyenértékűség	19
IV.3 Farmakodinámia	20
IV.4 Klinikai hatásosság	20
IV.5 Klinikai biztonságosság	20
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Kockázatkezelési terv	20
IV.6.2 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések	33
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	33
V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	35
V.2 Osztályozás	35
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	35

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a *Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz* gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft.

A készítmény hatóanyaga a bendamusztin-hidroklorid. Feloldást követően a koncentrátum 1 millilitere 2,5 mg bendamusztin-hidrokloridot tartalmaz. 25 mg bendamusztin-hidroklorid injekciós üvegenként vagy 100 mg bendamusztin-hidroklorid injekciós üvegenként.

Egyéb összetevő: mannit.

Fehér vagy tört fehér liofilizált por I-es típusú, borostyánszínű, 20 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 26 ml térfogató) injekciós üvegben vagy 50 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 60 ml térfogató) injekciós üvegben, ami gumidugóval és műanyag védőlappal ellátott alumínium-kupakkal van lezárva. Az injekciós üvegek védőhüvelybe csomagolva kerülnek forgalmazásra.

A Bendamustin Aramis bizonyos daganattípusok kezelésére alkalmazott gyógyszer (citosztatikum).

A Bendamustin Aramis önmagában (monoterápiában) vagy más gyógyszerekkel együtt is alkalmazható az alábbi daganattípusok kezelésére:

- krónikus limfocitás leukémia, amikor a fludarabinnal kombinált kemoterápia nem megfelelő,
- non-Hodgkin limfóma, amely nem, vagy rövid ideig reagált az előzőleg alkalmazott rituximab kezelésre,
- mielóma multiplex olyan esetei, amikor autológ őssejt-átültetéssel, illetve a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléssel együtt alkalmazott nagy dózisú kemoterápia nem megfelelő.

Tudnivalók a Bendamustin Aramis alkalmazása előtt

Nem alkalmazzák a Bendamustin Aramist:

- annál, aki allergiás a bendamusztin-hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- szoptatás alatt,
- súlyos májműködési-zavarban (a májsejtek károsodásában),
- annál, aki a bőr vagy a szemfehérje májproblémák vagy vérrel kapcsolatos problémák miatt besárgul (sárgaság),

- akinek súlyosan károsodott a csontvelő működése (csontvelő depresszió) és jelentős mértékben megváltozik a vérben található fehérvérsejtek, illetve vérlemezkék száma (a fehérvérsejtek száma 3 000/mikroliter, a vérlemezkék száma pedig 75 000/mikroliter alá csökken),
- akin nagy műtéti beavatkozást hajtottak végre a kezelés kezdete előtt kevesebb, mint 30 nappal,
- aki valamilyen fertőzésben szenved, főként, ha ezt a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia) kíséri,
- sárgaláz elleni védőoltással együtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bendamustin Aramis alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- aki a csontvelő a csökkent működése miatt nem tudja megfelelő számban pótolni a vérsejteket. A vérben lévő fehérvérsejtek és vérlemezkék számát ellenőrizni fogják a Bendamustin Aramis kezelés elindítása előtt, minden egyes kezelési ciklust megelőzően és a kezelések közötti időszakban is;
- aki fertőzésben szenved. Forduljon kezelőorvosához, ha fertőzésre utaló jelek, pl. láz vagy légzőszervi tünetek jelentkeznek;
- akinél bőrreakciók jelentkeznek a Bendamustin Aramis kezelés alatt. Ezek a reakciók súlyosbodhatnak;
- akinek szívbetege van (pl. szívroham, mellkasi fájdalom, nagyfokú szívritmus-zavar);
- aki deréktáji fájdalmat érez, vért lát a vizeletében vagy csökken az ürített vizelet mennyisége. A betegség nagyon súlyos szakaszában előfordulhat, hogy a szervezet nem képes teljes mértékben kiüríteni az elpusztult ráksejtekből származó salakanyagokat (a tünetek az úgynevezett tumorlízis szindróma részjelenségei). A tumorlízis szindróma a Bendamustin Aramis első adagjának beadását követő 48 órán belül veseelégtelenséget és szívproblémákat okozhat. A kezelőorvosa tudni fog erről és egyéb gyógyszereket adhat ennek megelőzésére;
- akinél súlyos allergiás vagy túlérzékenységi reakciók jelentkezésekor. Figyeljen az első kezelési ciklus után jelentkező allergiás reakciókra.

A Bendamustin Aramis kezelésben részesülő férfibetegeknek tanácsos kerülniük a gyermeknemzést a kezelés alatt és még legalább 6 hónapig azt követően. A kezelés elindítása előtt tanácsot kell kérni a spermiumok konzerválásával kapcsolatosan, mivel fennáll a végleges terméketlenség lehetősége.

A véletlenül az érpályán kívüli szövetek közé befecskendezett injekció (úgynevezett extravazális injekció) beadását azonnal le kell állítani. Rövid visszashívás után a tűt el kell távolítani. Ezt követően az érintett terület szövetét hűteni kell. A kart fel kell emelni. Az olyan, további kezelések, mint pl. kortikoszteroidok alkalmazása nem biztosítanak egyértelmű előnyöket.

Egyéb gyógyszerek és a Bendamustin Aramis

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Amennyiben a Bendamustin Aramist a csontvelőben zajló vérképződést gátló gyógyszerekkel adják együtt, a csontvelőre gyakorolt hatás felerősödhet.

Ha a Bendamustin Aramist az immunválaszt megváltoztató gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, ez a hatás is felerősödhet.

A daganat elleni szerek (citosztatikumok) nagymértékben csökkenthetik az élő vírusokat alkalmazó védőoltások hatásosságát. Ezen kívül a citosztatikumok fokozzák az élő vírusokkal végzett védőoltás után jelentkező fertőzés kockázatát (pl. vírusok elleni védőoltás).

Terhesség, szoptatás és termékenység

A bendamuszтин-hidroklorid genetikai károsodást okozhat és állatkísérletekben fejlődési rendellenességeket idézett elő. A Bendamustin Aramis nem alkalmazható a terhesség alatt, kivéve, ha ezt kezelőorvos egyértelműen javasolja. Amennyiben mégis a kezelés mellett döntenek, orvosi tanácsot kell kérni arról, hogy a magzatnál milyen lehetséges mellékhatásokat okozhat az alkalmazott terápia, továbbá genetikai tanácsadás is ajánlott.

A fogamzók épes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Bendamustin Aramis kezelés előtt és alatt. Amennyiben a Bendamustin Aramis kezelés alatt terhesség következik be, erről azonnal tájékoztatnia kell a kezelőorvost, és genetikai tanácsadást kell kérni.

Férfibeteg a Bendamustin Aramis-sal végzett kezelés alatt és annak befejezését követően még legalább 6 hónapig kerülje a gyermeknemzést. Fennáll annak a kockázata, hogy a Bendamustin Aramis kezelés terméketlenséget okoz, emiatt a kezelés előtt tanácsot kell kérni a spermiumok konzerválására vonatkozóan.

A Bendamustin Aramist tilos szoptatás alatt adni. Amennyiben a Bendamustin Aramis-sal végzett kezelés a szoptatás alatt is szükséges, az anyának abba kell hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, aki olyan mellékhatásokat tapasztal, mint a szédülés, vagy a koordinációs zavar.

Hogyan kell alkalmazni a Bendamustin Aramist?

A Bendamustin Aramis különböző adagjait egy éren keresztül adják be, 30-60 perc alatt, vagy önmagában, vagy más gyógyszerekkel együtt.

A kezelési sémák a következők

Krónikus limfocitás leukémia

100 mg Bendamustin Aramis alkalmazandó testfelület-négyzetméterenként (a magasság és a testtömeg alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
A ciklusokat 4 hetente kell ismételni, legfeljebb 6-szor.	

Non-Hodgkin limfóma

120 mg Bendamustin Aramis alkalmazandó testfelület-négyzetméterenként (a magasság és a testtömeg alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
A ciklusokat 3 hetente kell ismételni, legalább 6-szor.	

Mielóma multiplex

120-150 mg Bendamustin Aramis alkalmazandó testfelület-négyzetméterenként (a magasság és a testtömeg alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
60 mg prednizon alkalmazandó testfelület-négyzetméterenként (a magasság és a testtömeg alapján számítják) intravénásan vagy szájon át.	a kezelési ciklus 1-4 napján
A ciklusokat 4 hetente kell ismételni, legalább 3-szor.	

A kezelés nem kezdhető el, ha a fehérvérsejtek (leukociták) száma 3 000 sejt/mikroliter alá, a vérlemezkék száma pedig 75 000 sejt/mikroliter alá süllyed.

A kezelést le kell állítani, ha a vérkép alapján a fehérvérsejtek (leukociták) száma 3 000 /mikroliter alá, vagy a vérlemezkék száma 75 000/mikroliter alá csökken. A kezelés akkor folytatható, ha a fehérvérsejtek száma 4 000 /mikroliter, illetve a vérlemezkék száma 100 000/mikroliter fölé emelkedik.

A kezelőorvos ezeket az értékeket rendszeres időközönként ellenőrizni fogja.

Máj- vagy veseműködés-károsodás

A májműködés károsodásának mértékétől függően szükségessé válhat az adag módosítása (30%-os adagcsökkentés szükséges mérsékelt májkárosodás esetén). Veseműködés károsodásban nem szükséges az adag módosítása. Az adagmódosításról mindig a kezelőorvos dönt.

Az alkalmazás módja

A Bendamustin Aramis kezelést olyan orvosnak kell végeznie, aki jártas a daganatok kezelésében. A kezelőorvosa pontosan a megfelelő Bendamustin Aramis adagot fogja beadni és megteszi a szükséges elővigyázatossági intézkedéseket.

A kezelőorvos az elkészítést követően az oldatos infúziót az előírásnak megfelelően fogja beadni. Az oldatot rövid, 30-60 perces infúzió formájában fogják beadni egy vénába.

Az alkalmazás időtartama

Általános szabályként nincs időbeli korlátozás a Bendamustin Aramis kezelés alkalmazásának időtartamára vonatkozóan. A kezelés időtartama a betegségtől és a kezelésre adott válaszreakciótól függ.

Mi történik, ha elfelejtették alkalmazni a Bendamustin Aramist

Ha elfelejtették beadni a Bendamustin Aramis egy adagját, a kezelőorvos minden bizonnyal helyreállítja a szokásos adagolási rendet.

Abbahagyható-e idő előtt a Bendamustin Aramis alkalmazása

A kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor szükséges a kezelés megszakítása vagy egy másik gyógyszerre történő átállás.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Bendamustin Aramis is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos, azonnali allergiás reakció ritkán lép fel: viszketés és kiütések; az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata, emiatt nehezített a nyelés vagy a légzés, vérnyomáscsökkenés miatti ájulás, sokk (anafilaxiás ill. anafilaktoid reakciók).

Nagyon ritkán szövetelváltozást (elhalást, más néven nekrozist) figyeltek meg azt követően, hogy a gyógyszert véletlenül az éren kívüli szövetekbe fecskendezték (extravazáció). Az infúziós tű felvezetésének helyén jelentkező égő érzés az érpályán kívüli beadás jele lehet. Az ilyen alkalmazás következményeként fájdalom és nehezen gyógyuló bőrelváltozások jelentkezhetnek.

A Bendamustin Aramis alkalmazhatóságát korlátozó mellékhatás a károsodott csontvelőműködés, amely a kezelés után rendszerint a normális szintre tér vissza. A csökkent csontvelőműködés fokozza a fertőzések kockázatát.

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet) mellékhatások:

- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia),
- a vérfesték (hemoglobin) szintjének csökkenése a vérben,
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia),
- fertőzések,
- émelygés (hányinger),
- hányás,
- nyálkahártya-gyulladás,
- a vér emelkedett kreatininszintje,
- a vér emelkedett karbamidszintje,
- láz,
- kimerültség.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

- vérzés (hemorrágia),
- az elpusztuló ráksejtek véráramba juttatott salakanyagai miatti anyagcserezavar következményei,
- a vörösvértestek csökkent száma, ami sápadt bőrszín, gyengeséget vagy nehézlégzést (vérszegénység tünetei) okozhat,
- bizonyos fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma (neutropénia),
- túlérzékenységi reakciók, pl. a bőr allergiás gyulladásai (dermatítisz), csalánkiütés (urtikária),
- májenzim-szintek (GOT/ASAT, GPT/ALAT) emelkedése,
- az alkalikus-foszfataz szintjének emelkedése,
- epefestékszint-emelkedés,
- a vér alacsony káliumszintje,
- szív működési zavarok,
- szívritmuszavarok (aritmia),
- alacsony vagy magas vérnyomás (hipotónia vagy hipertónia),
- elégtelen tüdőfunkció,
- hasmenés,
- székrekedés,
- szájüregi fájdalom (sztomatítisz),
- étvágytalanság,
- hajhullás,
- bőrelváltozások,
- kimaradó menstruáció (amenorrea),
- fájdalom,
- álmatlanság,
- hidegrázás,
- kiszáradás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatás: szívburok közötti folyadék-felhalmozódás (perikardiális folyadékgyülem).

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

- vérmérgezés (szepszis),
- súlyos allergiás, túlérzékenységi reakciók (anafilaxiás reakciók),
- anafilaxiás reakciókhoz hasonló jelek (anafilaktoid reakciók),
- aluszékonyság,
- a hangképzés elvesztése (afónia),
- heveny keringés-összeomlás,
- bőrvörösség (eritéma),
- bőrgyulladás (dermatítisz),
- viszketés (pruritusz),
- bőrkiütés (makuláris exantéma),
- nagyfokú verejtékezés (hiperhidrózis).

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások:

- a tüdők elsődleges atípusos fertőzése (atípusos pneumónia),
- a vörösvértestek szétesése,
- a vérnyomás gyors csökkenése, esetenként bőrreakcióval vagy bőrkiütéssel kísérve (anafilaxiás sokk),
- az ízérzés zavara,
- megváltozott érzékelés (paresztézia),
- általános rossz közérzet és végtagfájdalom (perifériás neuropátia),
- idegrendszeri megbetegedés (antikolinerg szindróma),
- idegrendszeri betegségek,
- koordinációs zavar (ataxia),
- agyvelőgyulladás (enkefalítisz),
- szapora szívverés (tachikardia),
- szívroham, mellkasi fájdalom, (miokardiális infarktus),
- szívelégtelenség,
- visszérgyulladás (flebitisz),
- kötőszövet-képződés (fibrózis) a tüdőben,
- vérző nyelőcsőgyulladás (hemorrágiás özofágítisz),
- gyomor- vagy bélvérzés,
- terméketlenség,
- több szerv elégtelen működése.

A bendamustin-kezelést követően beszámoltak másodlagos daganatok (mielodiszpláziás szindróma, akut mieloid leukémia, bronhiális karcinóma) előfordulásáról. A bendamusztinnal való egyértelmű összefüggés nem volt megállapítható.

Kisszámú esetben súlyos bőrreakciókról (Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis) számoltak be. A bendamusztinnal való összefüggés nem tisztázott.

Hogyan kell a Bendamustin Aramist tárolni?

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget dobozában kell tartani.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Feloldott koncentrátum

A port az injekciós üveg felnyitása után azonnal fel kell oldani.

A feloldott oldatot azonnal hígítani kell 0,9%-os nátrium-klorid oldattal (az utasításokat lásd a betegtájékoztató végén).

Oldatos infúzió

Feloldást és hígítást követően az oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 3,5 óráig őrzi meg szobahőmérsékleten, normál fényviszonyok mellett és 2 napig 2-8°C között, fénytől védve.

Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, az alkalmazásig eltelt időtartamért és a tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Bendamustin Aramis 2,5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. március 25-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be (hivatkozó, generikus beadvány).

A készítmény hatóanyaga a bendamusztin.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után a Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft.

A készítmény javallatai:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- indolens non-Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknél, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizzonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítmény bendamusztin-hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A generikus beadvány referens készítményként a Ribomustin / Levact por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH/ Mundipharma, Németország) jelölte meg. A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

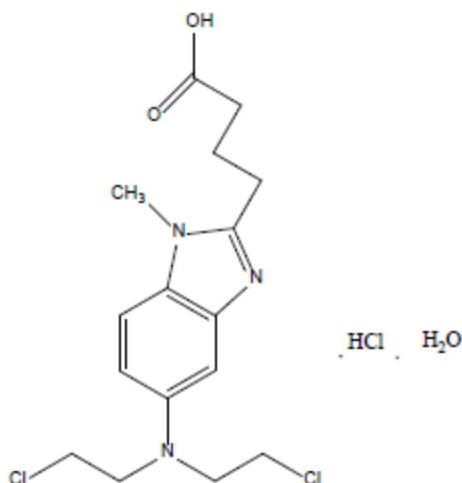
II.2 Hatóanyag

A bendamusztin-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): bendamusztin-hidroklorid

Kémiai név: 4-[5-[Bisz(2-kloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-yl]bután-
sav hidroklorid (hidrát)

Szerkezet:



A bendamusztin-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér por, metanolban bőségesen, vízben kevéssé, kloroformban nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorfíra hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő követelményeket tartalmazza: külső, oldhatóság, azonosítás, klorid-tartalom, oldat színe, oldat tisztasága, pH, víztartalom, szulfáthamu, szulfát, mikrobiológiai tisztaság, hatóanyag-tartalom, szennyezők, maradékoldószerek, nehézfém-tartalom.

A szennyezésprofilt – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagot tartalmazza: mannit.

A készítmény külleme: fehér vagy tört fehér, liofilizált por.

A segédanyag minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő.

A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A készítmény csomagolása: I-es típusú, borostyánszínű, 20 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 26 ml térfogató) injekciós üveg vagy 50 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 60 ml térfogató) injekciós üveg gumidugóval és műanyag védőlappal ellátott alumíniumkupakkal lezárva.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: „A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa dobozában”.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítmény minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A bendamusztin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően nem volt szükséges további állatkísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A bendamusztin-hidroklorid egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkilálószer. Antineopláziás és citotoxikus hatása alapvetően az egyes és kettős DNS-szálak közötti, alkiláció révén létrehozott keresztkötéseken alapul. Ennek következtében károsodnak a DNS mátrixfunkciók, a DNS szintézis, valamint a hibajavítás. A bendamusztin-hidroklorid tumor elleni hatását számos, különböző humán tumorsejt vonallal (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőkarcinóma, ováriumkarcinóma és különböző leukaemiák) végzett *in vitro*, valamint egér-, patkány- és humán eredetű kísérleti tumormodellekkel (melanoma, emlőrák, sarcoma, lymphoma, leukaemia és kissejtes tüdőkarcinóma) lefolytatott *in vivo* vizsgálatban igazolták.

A bendamusztin-hidroklorid a humán tumorsejt-vonalakban az egyéb alkiláló szerektől eltérő aktivitás-profilot mutatott. A hatóanyag a humán tumorsejt-vonalakban nem vagy nagyon kis-mértékű keresztrezisztenciát mutatott a különböző rezisztencia mechanizmusok révén, ami – legalábbis részben – a viszonylag perzisztens DNS interakciónak köszönhető. Továbbá kimutatták, hogy nincs teljes keresztrezisztencia a bendamusztin és az anthraciklinek, alkiláló szerek, vagy rituximab között.

III.3 Farmakokinetika

Patkányban a *per os* adott készítmények becsült biohasznosulása kb. 25%. Az intravénásan beadott bendamusztin felszívódik, a vérben a biohasznosulás 100%. A maximális bendamusztin- hidroklorid koncentrációt az intravénás infúzió beadását követő 30 ill. 60. percben mérték.

Patkányban az intravénásan adott jelzett bendamusztin eloszlása a szövetekben gyors (5 perc); legmagasabb koncentráció a májban és vesékben volt észlelhető.

Egérben és patkányban jelentős mértékű radioaktivitás volt mérhető az epehólyagban.

A hatóanyag erősen kötődik a plazmafehérjékhez. Humán plazmában megközelítőleg 95%-a kötődik plazmafehérjékhez (elsődlegesen albuminhoz).

A metabolizmus elsődleges útvonala a bendamusztin monohidroxi- és dihidroxi- bendamusztinná történő hidrolízise. A májmetabolizmus során az N-dezmetil-bendamusztin és gamma-hidroxi-bendamusztin képződésében a citokróm P450 (CYP) 1A2 izoenzim vesz részt. A bendamusztin metabolizmusának másik fő útvonala a glutationnal létrejövő konjugáció.

In vitro a bendamusztin nem gátolja a CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4 izoenzimeket.

Jelzett bendamusztin patkányoknak és kutyáknak történő beadását követően a radioaktív anyag 90%-a a széklettel, a maradék a vizelettel ürült.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a bendamusztin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságaira vonatkozóan megfelelőek.

A Bendamustin Aramis készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A bendamusztin ismert citosztatikum (egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkilálószer).

Terápiás javallatok:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- Indolens non-Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknél, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizzonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

Májkárosodás: a farmakokinetikai adatok alapján enyhe májkárosodásban (szérum bilirubin < 1,2 mg/dl) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos májkárosodásban (szérum bilirubin 1,2-3,0 mg/dl) 30%-os dóziscsökkentés javasolt. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (szérum bilirubin > 3,0 mg/dl) szenvedő betegekre vonatkozóan; a készítmény adása kontraindikált.

Vesekárosodás: a farmakokinetikai adatok alapján nincs szükség dózismódosításra azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin clearance > 10 ml/perc. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó tapasztalatok korlátozott mértékben állnak rendelkezésre.

Gyermekek: a bendamusztin- hidroklorid gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása tekintetében nincsenek tapasztalatok.

Idős betegek: nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy az idős betegeknél dózismódosításra lenne szükség.

A beadvány a referencia-készítménnyel való gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Az eliminációs felezési idő, $t_{1/2\beta}$, a 30 perc alatt beadott 120 mg/m² testfelület iv. infúzió 12 betegnél mért értéke alapján 28,2 perc volt.

30 perc alatt beadott iv. infúziót követően a centrális eloszlási térfogat 19,3 l volt. Az iv. bolus injekcióban történő alkalmazást követő dinamikus egyensúlyi állapotban az eloszlási volumen 15,8-20,5 l-nek bizonyult.

A hatóanyag több mint 95%-a plazmafehérjékhez (elsődlegesen albuminhoz) kötött.

A bendamuszтин clearance-ének elsődleges útvonala a monohidroxi- és dihidroxi- bendamuszтинná történő hidrolízis. A májmetabolizmus során az N-dezmetil-bendamuszтин és gamma-hidroxi-bendamuszтин képződésében részt vesz a citokróm P450 (CYP) 1A2 izoenzim. A bendamuszтин metabolizmus másik fő útvonala a glutationnal létrejövő konjugáció.

In-vitro a bendamuszтин nem gátolja a CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4 izoenzimeket.

Az átlagos teljes-clearance a 30 perc alatt beadott 120 mg/m² testfelület iv. infúzió 12 betegnél mért értéke alapján 639,4 ml/perc volt. A beadott dózis mintegy 20%-a volt visszanyerhető a vizeletből 24 órán belül. A vizelettel kiválasztott mennyiségek sorrendje arányukat tekintve a következő: monohidroxi-bendamuszтин > bendamuszтин > dihidroxi-bendamuszтин > oxidált metabolit > N-dezmetil-bendamuszтин. Az epével elsődlegesen a poláris metabolitok eliminálódnak.

IV.2.2 Bioegyenértékűség

A dokumentáció összehasonlító farmakokinetikai, azaz bioegyenértékűségi vizsgálatot nem tartalmaz.

Az EMA ajánlása szerint (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**) a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítménnyel azonos hatóanyagot tartalmazó vizes intravénás oldatok esetén bioegyenértékűségi vizsgálatot nem kell végezni, amennyiben a segédanyagok mennyisége és minősége nem befolyásolja a hatóanyag farmakokinetikáját. Ennek alapján a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges a Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz és a Ribomustin / Levact por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH/ Mundipharma, Németország) készítmények egyenértékűségének megállapításához.

IV.2.3 Farmakodinámia

A bendamuszтин-hidroklorid egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkiláló-szer; antineopláziás és citotoxikus hatása alapvetően az egyes és kettős DNS-szálak közötti, alkiláció révén létrehozott keresztkötéseken alapul. Ennek következtében károsodnak a DNS mátrixfunkciók, a DNS-szintézis, valamint a hibajavítás. A bendamuszтин-hidroklorid tumor elleni hatását számos, különböző humán tumorsejt vonallal (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőkarzinóma, ováriumkarzinóma és különböző leukaemiák) végzett *in vitro*, valamint egér-, patkány- és humán eredetű kísérleti tumormodellekkel (melanoma, emlőrák, sarcoma, lymphoma, leukaemia és kissejtes tüdőkarzinóma) lefolytatott *in vivo* vizsgálatban igazolták.

A bendamuszтин-hidroklorid a humán tumorsejt-vonalakban az egyéb alkiláló szerektől eltérő aktivitás-profilot mutatott. A hatóanyag a humán tumorsejt-vonalakban nem vagy nagyon kis-mértékű keresztrezisztenciát mutatott a különböző rezisztencia mechanizmusok révén, ami - legalább is részben - a viszonylag perzisztens DNS interakciónak köszönhető. Továbbá, klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy nincs teljes keresztrezisztencia a bendamuszтин és az anthraciklinek, alkiláló szerek, vagy rituximab között. A vizsgált betegek száma azonban kicsi.

IV.2.4 Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

IV.2.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonságossága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem követelmény.

IV.2.6 Farmakovigilancia

IV.2.6.1 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Azonosított gyógyszerbiztonsági aggályok az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban: • Túlérzékenység, ideértve az anaphylaxia kockázatát • A myeloszuppresszió kockázata • A fertőzések kockázata • A súlyos bőrreakciók kockázata • Alkalmazása szívbetegségben szenvedő betegek esetén

	Tumor lysis szindróma
Fontos lehetséges kockázatok	Azonosított gyógyszerbiztonsági aggályok az alkalmazási előírásban és a betegtájékoztatóban: - Extravasatio - Alkalmazása májkárosodásban
Hiányzó információ	- Esetleges irreverzibilis infertilitás kockázata férfiaknál - Alkalmazása gyermekeknél - Alkalmazása terhességben és szoptatás esetén

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

Nem tervezett ilyen vizsgálat.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása

Nem nyújtottak be ilyen tervet.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
<u>Fontos azonosított kockázatok</u>		
Túlérzékenység, ideértve az anaphylaxia kockázatát	Rutin farmakovigilancia, az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.3 Ellenjavallatok: a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések. <u>Anaphylaxia</u>: a klinikai vizsgálatokban gyakran fordult elő infúziós reakció bendamuszтин-hidroklorid készítmény alkalmazása esetén. A tünetek általában enyhék voltak, ideértve a lázat, hidegrázást, viszketést és kiütést. Ritkán súlyos anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók alakultak ki. A kezelés első ciklusa után meg kell kérdezni a betegeket, tapasztaltak-e infúziós reakcióra utaló tüneteket. A súlyos reakciók megelőzése érdekében fontolóra kell	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	venni bizonyos szerek, például antihisztaminok, lázcsillapítók és kortikoszteroidok alkalmazását a következő ciklusokban azoknál a betegeknél, akiknél korábban infúziós reakció alakult ki. Azoknál a betegeknél, akiknél 3. fokú vagy súlyosabb allergiás-típusú reakció jelentkezett, nem ismételtük meg a kezelést. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások Immunrendszeri betegségek és tünetek: <i>gyakori</i>: másként nem meghatározott túlérzékenység; <i>ritka</i>: anaphylaxiás reakció, anaphylactoid reakció; <i>nagyon ritka</i>: anaphylaxiás sokk. Izolált esetekben anaphylaxia előfordult. Betegtájékoztató: Figyelmeztetések és óvintézkedések: a bendamustin kezelés előtt vagy alatt súlyos allergiás reakció vagy túlérzékenységi reakció esetén beszéljen orvosával. A kezelés első ciklusa után figyeljen az infúziós reakciókra. Lehetséges mellékhatások: <i>gyakori</i>: túlérzékenységi reakciók, mint a bőr allergiás gyulladása (dermatitis), csalánkiütés (urticaria); <i>ritka</i>: súlyos allergiás túlérzékenységi reakciók (anaphylaxiás reakciók), anaphylaxiás reakciókhoz hasonló jelek (anaphylactoid reakciók); <i>nagyon ritka</i>: a vérnyomás gyors csökkenése, néha bőrreakciók vagy kiütések kialakulása mellett (anaphylaxiás sokk). Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
A myeloszuppresszió kockázata	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.3 Ellenjavallatok: súlyos csontvelő-szuppresszió és súlyos eltérések a vérképben (fehérvérsejtszám < 3000 /μl és/vagy vérlemezkesszám < 75 000 /μl).	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: myeloszuppresszió. A bendamustin-hidrokloriddal kezelt betegeknél myeloszuppresszió alakulhat ki. A kezeléssel kapcsolatban kialakuló myeloszuppresszió esetén legalább hetente monitorozni kell a fehérvérsejtszámot, vérlemezkesszámot, a hemoglobin értékét és a neutrophil granulocyták számát. A kezelés következő ciklusának megkezdése előtt a következő paraméterek ajánlottak: A fehérvérsejtszám legyen $> 4000 /\mu\text{l}$ és/vagy a vérlemezkesszám legyen $> 100\,000 /\mu\text{l}$. 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: bendamustin-hidroklorid és myeloszuppresszív készítmények kombinációja fokozhatja a bendamustin-hidroklorid és/vagy az együttesen alkalmazott gyógyszerkészítmények csontvelőre gyakorolt hatását. Bármilyen kezelés, amely csökkenti a beteg teljesítményszatusát vagy károsítja a csontvelő funkcióját, fokozhatja a bendamustin-hidroklorid toxicitását. Bendamustin-hidroklorid és ciklosporin vagy tacrolimus kombinációja túlzott immunszuppresszióhoz vezethet, és fennállhat a limfoproliferáció kockázata. Betegtájékoztató: Ne használjon bendamustint, ha súlyosan károsodott a csontvelő funkciója (csontvelő-depresszió) és jelentős mértékben csökkent a fehérvérsejtek és vérlemezkék száma a vérben (a fehérvérsejtszám $< 3000 /\mu\text{l}$ és/vagy a vérlemezkesszám $< 75\,000 /\mu\text{l}$ értékre csökken). Figyelmeztetések és óvintézkedések: a bendamustin kezelés előtt vagy alatt beszéljen orvosával, ha csökkent a csontvelő vérsejteket kicserélő kapacitása. Ellenőriztesse fehérvérsejt- és vérlemezkesszámát a bendamustin kezelés megkezdése előtt, az összes következő kezelés előtt, illetve kezelések között is.	

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	Egyéb gyógyszerek és bendamusztin: tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Ha a bendamusztint olyan gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák, amelyek gátolják a vér képződését a csontvelőben, a készítmény csontvelőre gyakorolt hatása intenzívebb lehet. Lehetséges mellékhatások: a bendamusztin adagját meghatározó mellékhatás a csontvelőfunkció károsodása, amely a kezelés után általában visszatér a normál értékre. A csökkent csontvelőfunkció fokozza a fertőzés kockázatát. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
A fertőzések kockázata	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.3 Ellenjavallatok: fertőzések, különösen leukocytopenia esetén. Sárgaláz elleni oltás. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: fertőzések. Fertőzés előfordult, ideértve a tüdőgyulladást és a szepszist. Ritka esetekben a fertőzés kórházi kezelést igényelt, szep-tikus sokk kialakulásához és halálhoz vezetett. A bendamusztin-hidroklorid kezelés után neutropeniában és/vagy lymphopeniában szenvedő betegek fogékonyabbak a fertőzésekre. A bendamusztin-hidroklorid kezelés után myeloszuppresszióban szenvedő betegeknek javasolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzés jeleit vagy tüneteit észlelik, például lázat vagy légzőszervi tüneteket. 4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók: a citosztatikumok csökkenthetik az ellenanyag-képződés mértékét élő vírust tartalmazó oltás után, és fokozhatják a halálos kimenetelű fertőzések kialakulásának	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	kockázatát. Ez a kockázat fokozott az alapbetegségük miatt már korábban immunszuppresszált betegeknél. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások, fertőzések és infesztációk: nagyon gyakori: másképp nem meghatározott fertőzések. Betegtájékoztató Ne alkalmazza a bendamusztint, ha fertőzésben szenved, különösen fehérvérsejtszám-csökkenés (leukocytopenia) esetén. Ne alkalmazzon bendamusztint sárgaláz oltással kombinációban. Figyelmeztetések és óvintézkedések: a kezelés előtt vagy alatt fertőzések esetén beszéljen orvosával. Forduljon orvosához, ha fertőzés jelét tapasztalja, például lázat vagy a tüdővel kapcsolatos tüneteket. Egyéb gyógyszerek és bendamusztin: tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, ideértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. A citosztatikumok csökkenthetik az élő-vírust tartalmazó oltások hatékonyságát. Ezen felül a citosztatikumok fokozzák a fertőzés kockázatát élő vírust tartalmazó oltás után (azaz virális vakcináció esetén). Lehetséges mellékhatások A bendamusztin adagját meghatározó-mellékhatás a csontvelőfunkció károsodása, amely a kezelés után általában visszatér a normál értékre. A csökkent csontvelőfunkció fokozza a fertőzés kockázatát. <i>Nagyon gyakori:</i> fertőzések. <i>Ritka:</i> a vér fertőzése (szepszis). Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
A súlyos bőrreakciók kockázata	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják:	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbizton- sági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsök- kentő intézke- dések</i>
	4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, bőrreakciók: számos bőrreakciót jelentettek. Többek között kiütésekről, toxikus bőrreakciókról és bullosus exanthemáról számoltak be. Néhány eset olyan betegeknél fordult elő, akiknél bendamusztiin-hidrokloridot és egyéb rákellenes készítményt alkalmaztak egyidejűleg, így a pontos kapcsolat bizonytalan. A bőrreakciók progresszívek lehetnek és további kezeléssel súlyosbodhatnak. Ha a bőrreakciók progresszívek, a bendamusztiin kezelést fel kell függeszteni vagy le kell állítani. Súlyos bőrreakció esetén, ha a bendamusztiin-hidroklorid szerepe valószínű, a kezelést le kell állítani. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a bőr és a bőr alatti szövetek megbetegedései. <i>Gyakori</i>: alopecia, másként nem meghatározott bőrbetegségek. <i>Ritka</i>: erythema, dermatitis, pruritus, maculo-papularis kiütés, hyperhidrosis. Néhány esetben Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis alakult ki bendamusztiint és allopurinolt vagy bendamusztiint, allopurinolt és rituximabot egyidejűleg alkalmazó betegeknél. Betegtájékoztató: Figyelmeztetések és óvintézkedések: a bendamusztiin kezelés előtt vagy alatt beszéljen orvosával, ha a bendamusztiin kezelés alatt bőrreakciókat tapasztal. A reakciók súlyosbodhatnak. Lehetséges mellékhatások: <i>gyakori</i>: túlérzékenységi reakciók, mint a bőr allergiás gyulladása (dermatitis), csalánkiütés (urticaria), bőrelváltozások; <i>ritka</i>: bőrvörösség (erythema), bőrgyulladás (dermatitis), viszketés (pruritus), bőrkiütés (macularis exanthema). Néhány esetben súlyos bőrreakciókat jelentettek (Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis). A bendamusztiin készítménnyel való kapcsolat nem tisztázott. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.	

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
Alkalmazása szívbetegségben szenvedő betegek esetén	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, szívbetegségben szenvedő betegek: bendamustin-hidroklorid kezelés alatt a vér káliumkoncentrációját szorosan monitorozni kell, és $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ esetén káliumpótlást kell alkalmazni, valamint EKG-méréseket kell végezni. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások: szívbetegségek, <i>gyakori</i>: cardialis dysfunctio, ideértve a palpitatiót, angina pectorist és a szívritmuszavart; <i>nem gyakori</i>: pericardialis effusio; <i>nagyon ritka</i>: tachycardia, myocardialis infarktus, szívelégtelenség. Betegtájékoztató: Figyelmeztetések és óvintézkedések: a kezelés előtt vagy alatt forduljon orvosához, ha szívbetegség áll fenn Önnél (például szívroham, mellkasi fájdalom, súlyos szívritmuszavar). Lehetséges mellékhatások: <i>gyakori</i>: szív károsodott funkciója (dysfunctio), károsodott szívritmus (arrhythmia); <i>nem gyakori</i>: folyadékgyülem a szívburokban (folyadék megjelenése a pericardialis térben); <i>nagyon ritka</i>: fokozott szívfrekvencia (tachycardia), szívroham, mellkasi fájdalom (myocardialis infarktus), szívelégtelenség. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	Nincs javaslat
Tumor lysis szindróma	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: tTumor lysis szindróma: Bendamustin-hidroklorid kezelés esetén jelentették tumor lysis szindróma előfordulását klinikai	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	vizsgálatokban. Általában a bendamuszтин-hidroklorid első adagjának beadása után 48 órán belül kialakul, és beavatkozás nélkül akut veseelégtelenséghez és halálhoz vezethet. A megelőző intézkedések közé tartozik a megfelelő folyadékháztartás és a vérkémiai paraméterek, különösen a kálium és a húgysav szintjének szoros monitorozása. A bendamuszтин-hidroklorid kezelés első egy-két hetében az allopurinol használata megfontolható, de nem szükséges standard kezelésként. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások: jóindulatú, rosszindulatú vagy nem meghatározott daganat (ideértve a cisztákat és polipokat is). <i>Gyakori</i>: tumor lysis szindróma. Izolált esetekben előfordult necrosis, amikor a készítményt véletlenül az extravaszkuláris térbe adták be, illetve előfordult toxikus epidermalis necrolysis, tumor lysis szindróma és anaphylaxia is. Betegtájékoztató Figyelmeztetések és óvintézkedések: a bendamuszтин kezelés előtt vagy alatt beszéljen orvosával, ha bármilyen fájdalmat tapasztal az oldalában, vér jelenik meg a vizeletében, vagy ha csökken a vizelet mennyisége. Ha betegsége nagyon súlyos, előfordulhat, hogy a szervezete nem képes eltávolítani az elpusztuló daganatsejtek minden melléktermékét. Ezt tumor lysis szindrómának nevezik, és veseelégtelenséget és szívproblémákat okozhat a bendamuszтин első adagjának beadását követő 48 órán belül. Az orvosa ezzel tisztában lesz, és ennek megelőzésére egyéb gyógyszereket adhat Önnek. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
Fontos lehetséges kockázatok		
Extravasatio	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják:	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: extravasatio. Az éren kívüli szövetekbe folyó infúziót azonnal le kell állítani. A tűt rövid visszaszívás után el kell távolítani. Ezt követően az érintett terület szövetét hűteni kell, a kart fel kell emelni. További kezelés, pl. kortikoszteroidok alkalmazása nem biztosít egyértelmű előnyöket. Betegtájékoztató: Figyelmeztetések és óvintézkedések: véletlenül az ér-pályán kívüli szövetek közé befecskendezett injekció (úgynevezett extravazális injekció) beadását azonnal le kell állítani. Rövid visszaszívás után a tűt el kell távolítani. Ezt követően az érintett terület szövetét hűteni kell. A kart fel kell emelni. Az olyan, további kezeléseket, mint pl. kortikoszteroidok alkalmazása nem biztosítanak egyértelmű előnyöket. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
Alkalmazása májkárosodásban	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.2 Adagolás és alkalmazás: különleges betegcsoportok. <i>Májkárosodás:</i> a farmakokinetikai adatok alapján enyhe májkárosodásban (szérumbilirubin < 1,2 mg/dl) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin 1,2-3,0 mg/dl) 30%-os dóziscsökkentés javasolt. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin > 3,0 mg/dl) szenvedő betegekre vonatkozóan. 4.3 Ellenjavallatok Súlyos májkárosodás (szérumbilirubin > 3,0 mg/dl). Betegtájékoztató:	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	Ne alkalmazza a Bendamustin Aramist: - ha súlyos májműködés-zavarban (a májsejtek károsodásában) szenved - ha a bőr vagy a szemfehérje májproblémák vagy vérrel kapcsolatos problémák miatti besárgulása (sárgaság) jelentkezik Önnél. Mellékhatások: <i>gyakori</i>: májenzimszintek (AST/ALT) emelkedése. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
Hiányzó információk		
Esetleges irreverzibilis infertilitás kockázata férfiaknál	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: fogamzásgátlás. A bendamusztiin-hidroklorid teratogén és mutagén. A nők nem eshetnek teherbe a kezelés alatt. A férfibetegeknek nem szabad gyermeket nemzeniük a kezelés alatt és azt követően még 6 hónapig. Az irreverzibilis terméketlenség lehetősége miatt a bendamusztiin hidroklorid-kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermakonzerválás lehetőségeiről. 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás: a Bendamustin Aramissal kezelt férfibetegeknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék el a gyermeknemzést a kezelés alatt és a terápia befejezését követően még legalább 6 hónapig. Az irreverzibilis terméketlenség lehetősége	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	miatt a kezelés előtt kérjenek tanácsot a spermakonzerválás lehetőségeiről. 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek. <i>Nagyon ritka</i>: terméketlenség. Betegtájékoztató: Figyelmeztetések és óvintézkedések: a bendamusztiin kezelés előtt vagy alatt beszéljen orvosával. A bendamuszttinnal kezelt férfiaknak azt javasoljuk, hogy ne nemzzenek gyermeket a kezelés alatt és a kezelés után 6 hónapig. A kezelés megkezdése előtt kérjen tanácsot a spermatárolással kapcsolatban az esetleges tartós infertilitás miatt. Férfiak nem nemzhetnek gyermeket a bendamusztiin kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hónapig. Fennáll a kockázata, hogy a bendamusztiin kezelés infertilitáshoz vezet, ezért érdemes a kezelés megkezdése előtt a sperma megőrzésével kapcsolatban tanácsot kérni. Lehetséges mellékhatások: <i>nagyon ritka</i>: terméketlenség. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	
Alkalmazása gyermekeknél	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.2 Adagolás és alkalmazás, gyermekpopuláció: a bendamusztiin alkalmazásával kapcsolatban nincsenek adatok gyermekeknél és serdülőknél. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
Alkalmazása terhességben és szoptatás esetén	Rutin farmakovigilancia. Az SmPC következő pontjai tárgyalják: 4.3 Ellenjavallatok: szoptatás alatt. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: fogamzásgátlás. A bendamuszтин-hidroklorid teratogén és mutagén. Nők nem eshetnek teherbe a kezelés alatt. 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás: terhesség. Nem áll rendelkezésre elegendő adat terhes nők bendamuszтин-hidroklorid kezelésével kapcsolatban. A bendamuszтин-hidroklorid nem-klinikai vizsgálatokban embrio-/foetoletalis, teratogén és genotoxikus volt. A bendamuszтин nem alkalmazható terhességben, csak ha egyértelműen szükséges. Az anyát tájékoztatni kell a magzatot érintő kockázatról. Ha a bendamuszтин-hidroklorid kezelés feltétlenül szükséges terhesség alatt, illetve ha a kezelés alatt következik be a terhesség, a beteget tájékoztatni kell a születendő gyermeket érintő kockázatokról, és gondosan monitorozni kell. Fontolóra kell venni a genetikai tanácsadás lehetőségét. Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás: a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a bendamuszтин kezelés előtt és alatt is. Szoptatás: nem ismert, hogy a bendamuszтин kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért a bendamuszтин ellenjavallt szoptatás alatt. A szoptatást fel kell függeszteni a bendamuszтин kezelés alatt. Beteg tájékoztató: Szoptatás során ne alkalmazzon bendamuszтин. Terhesség: a bendamuszтин genetikai károsodást okozhat, és állatvizsgálatokban rendellenességeket okozott. Ne alkalmazzon bendamuszтин terhesség alatt, csak ha az orvosa szerint egyértelműen javallott. Kezelés esetén konzultáljon orvosával a születendő gyermeket érintő esetleges nemkívánatos hatásokról, valamint ge-	Nincs javaslat

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
	netikai tanácsadás is javasolt. Ha fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a bendamustin kezelés előtt és alatt is. Ha a bendamustin kezelés alatt következik be a terhesség, azonnal tájékoztassa orvosát, és genetikai tanácsadás javasolt. A bendamustin nem alkalmazható szoptatás alatt. Ha a bendamustin kezelés szükséges szoptatás alatt, a szoptatást be kell fejezni. Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával. Egyéb rutin kockázatcsökkentő intézkedések: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Az infúziót kemoterápiás szerek alkalmazásában képzett és jártas orvos felügyelete alatt kell beadni.	

IV.2.6.2 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.2.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Bendamustin Aramis 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz generikus készítmény, így az emberen végzett klinikai vizsgálatokat nem kell megismételni.

A beadvány hivatkozó, generikus, megjelölt referens készítmény a Levact 2,5 mg/ml, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (korábbi név: Ribomustin - 2005-07-26 - Astellas Pharma GmbH., Németország).

A készítmény intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátum, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges. A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatékonyságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

Klinikai szempontból a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a bendamuszтин-hidroklorid generikus készítménye. A kért javallatok:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- indolens non Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknél, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a bendamuszтин nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A bendamuszтинra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Bendamustin Aramis
2,5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Nyilvános értékelő jelentés

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: