

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150116
Разрешение №	63677 09-10-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бендамустин Актавис 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор
Bendamustine Actavis 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид (bendamustine hydrochloride), когато се разтвори съгласно указанията в точка 6.6.

Един флакон с вместимост 26 ml съдържа 25 mg бендамустинов хидрохлорид.
Един флакон с вместимост 60 ml съдържа 100 mg бендамустинов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение от първа линия на хронична лимфоцитна левкемия (стадий В или С по Binet) при пациенти, за които комбинираната химиотерапия с флударабин е неподходяща.

Като монотерапия при пациенти с индолентни неходжкинови лимфоми с прогресия на заболяването по време или в рамките на 6 месеца след лечение с ритуксимаб или режим, съдържащ ритуксимаб.

Лечение от първа линия на мултиплен миелом (стадий II с прогресия или стадий III по Durie-Salmon) в комбинация с преднизон при пациенти на възраст над 65 години, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки и които имат клинично изявена невропатия по време на диагнозата, изключваща прилагането на лечение, съдържащо талидомид или бортезомиб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия при хронична лимфоцитна левкемия

По 100 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид на дни 1 и 2; на всеки 4 седмици до 6 пъти.



Монотерапия на индолентен неходжкинов лимфом, рефрактерен на ритуксимаб

По 120 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид на дни 1 и 2; на всеки 3 седмици, най-малко 6 пъти.

Мултиплен миелом

По 120-150 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид на дни 1 и 2, по 60 mg/m² телесна повърхност преднизон интравенозно или перорално на дни 1 до 4; на всеки 4 седмици най-малко 3 пъти.

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни, при пациенти с леко чернодробно увреждане (серумен билирубин <1,2 mg/dl) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (серумен билирубин 1,2-3,0 mg/dl) се препоръчва понижаване на дозата с 30%.

Няма налични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (стойности на серумен билирубин >3,0 mg/dl) (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни, при пациенти с креатининов клирънс >10 ml/min не е необходима корекция на дозата. Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане е ограничен.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността от лечението с бендамустинов хидрохлорид при деца все още не са установени. Наличните понастоящем данни не са достатъчни, за да се направи препоръка за дозировката.

Пациенти в старческа възраст

Няма доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо дозата да се коригира (вж. също точка 5.2).

Начин на приложение

Предназначен е за интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути (вж. точка 6.6).

Инфузията трябва да се прилага под наблюдението на квалифициран лекар с опит в използването на химиотерапевтични средства.

Влошената функция на костния мозък е свързана с предизвиканата от химиотерапията повишена хематологична токсичност. Лечение не трябва да се започва, ако броят на левкоцитите и/или тромбоцитите е спаднал до <3 000/μl или <75 000/μl, съответно (вж. точка 4.3).

Лечението трябва да се прекрати или отложи, ако стойностите на левкоцитите и/или тромбоцитите са спаднали под <3 000/μl или <75 000/ml, съответно. Лечението може да бъде продължено след като стойностите на левкоцитите се повишат до >4 000/μl, а стойностите на тромбоцитите до >100 000/μl.

Най-ниски стойности на левкоцитите и тромбоцитите се достигат след 14-20 дни, като възстановяване настъпва след 3-5 седмици. По време на интервалите без терапия се извършва стриктно проследяване на кръвната картина (вж. точка 4.4).



При нехематологична токсичност понижаването на дозата трябва да се основава на най-лошите степени по общите критерии за токсичност (СТС) от предходния цикъл. При токсичност от степен 3 по СТС се препоръчва понижаване на дозата с 50%. При токсичност от степен 4 по СТС се препоръчва прекратяване на лечението.

Ако пациентът се нуждае от адаптиране на дозата, индивидуално изчислената понижена доза трябва да се приложи на ден 1 и 2 от съответния лечебен цикъл.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди употреба вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- По време на кърмене
- Тежко чернодробно увреждане (серумен билирубин $>3,0$ mg/dl)
- Жълтеница
- Силна супресия на костния мозък и тежки промени в кръвната картина (спадане на броя на левкоцитите и/или тромбоцитите до $< 3\,000/\mu\text{l}$ или $< 75\,000/\mu\text{l}$, съответно)
- Сериозна хирургична интервенция по-малко от 30 дни преди началото на лечението
- Инфекции, особено с левкопения
- Ваксинация срещу жълта треска

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

При пациенти, лекувани с бендамустинов хидрохлорид може да настъпи миелосупресия. При възникнала вследствие на лечение миелосупресия левкоцитите, тромбоцитите, хемоглобинът и неутрофилите трябва да се контролират поне веднъж седмично. Преди началото на следващия цикъл на лечение, се препоръчва показателите да бъдат следните: брой на левкоцитите и/или тромбоцитите $> 4\,000/\mu\text{l}$ или $> 100\,000/\mu\text{l}$, съответно.

Инфекции

Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително бактериални инфекции (сепсис, пневмония) и опортюнистични инфекции като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), варицела зостер вирус (VZV) и цитомегаловирус (CMV). Съобщава се за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, след употребата на бендамустин най-вече в комбинация с ритуксимаб или обинутузимаб. Лечението с бендамустинов хидрохлорид може да предизвика продължителна лимфоцитопения ($<600/\mu\text{l}$) и нисък брой на CD4-положителните Т-клетки (Т-хелпери) ($<200/\mu\text{l}$) в продължение на най-малко 7-9 месеца след завършване на лечението. Лимфоцитопенията и CD4-положителните Т-клетъчни дефицити са по-изразени, когато бендамустинов хидрохлорид се комбинира с ритуксимаб. Пациенти с лимфопения и нисък брой на CD4-положителни Т-клетки след лечение с бендамустинов хидрохлорид са по-податливи на (опортюнистични) инфекции. В случай на нисък брой CD4-положителни Т-клетки ($<200/\mu\text{l}$) трябва да се обмисли профилактика за пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Всички пациенти трябва да се наблюдават за респираторни признаци и симптоми по време на цялото лечение. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за нови признаци на инфекция, включително висока температура или респираторни симптоми. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с бендамустинов хидрохлорид, ако има признаци на (опортюнистични) инфекции.



Да се има предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за ПМЛ, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато ПМЛ не бъде изключена.

Реактивация на хепатит В

Наблюдава се реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус след прием на бендамустинов хидрохлорид от тези пациенти. Някои случаи са завършили с остра чернодробна недостатъчност или с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция преди започване на лечение с бендамустинов хидрохлорид. Трябва да се направи консултация с експерти в областта на чернодробните заболявания и в лечението на хепатит В преди да се започне лечение при пациенти с позитивни тестове за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти с положителен HBV тест по време на лечение. Носителите на HBV, при които се налага лечение с бендамустинов хидрохлорид, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на цялото лечение и няколко месеца след приключване на терапията (вж. точка 4.8).

Кожни реакции

Съобщава се за редица кожни реакции. Тези реакции са: обрив, тежки кожни реакции и булезен екзантем. Съобщават се случаи на синдром на Stevens–Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при употребата на бендамустинов хидрохлорид, някои от които са летални. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тези реакции от лекарите, които са им предписали бендамустинов хидрохлорид и трябва да бъдат уведомени веднага да потърсят медицинска помощ, ако получат тези симптоми. Някои събития възникват след приложението на бендамустинов хидрохлорид в комбинация с други противоракови средства, така че точната връзката е несигурна. При поява на кожни реакции, те могат да прогресират и тежестта им да се засили с по-нататъшното лечение. Ако кожните реакции прогресират, лечението с бендамустинов хидрохлорид трябва да се отмени или да се преустанови. За тежки кожни реакции, при които възниква съмнение, че са свързани с приложението на бендамустинов хидрохлорид, лечението трябва да се преустанови.

Немеланомен рак на кожата

В клинични проучвания се наблюдава повишен риск от немеланомен рак на кожата карциноми (базалноклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином) при пациенти, лекувани с терапии, съдържащи бендамустин. Препоръчва се периодичен кожен преглед за всички пациенти, особено за онези, при които има рискови фактори за рак на кожата.

Сърдечни нарушения

По време на лечение с бендамустинов хидрохлорид при пациентите със сърдечни нарушения трябва да се проследява внимателно концентрацията на калий в кръвта и при стойности на $K^+ < 3,5$ мEq/l трябва да се назначи добавка, съдържаща калий и да се направи ЕКГ.

По време на лечението с бендамустинов хидрохлорид са съобщавани фатални случаи на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност. Пациенти с анамнеза за или със съпътстващо сърдечно заболяване трябва да се наблюдават внимателно.

Гадене, повръщане

За симптоматичното лечение на гадене и повръщане могат да се приложат антиеметици.

Синдром на туморно разпадане

При пациенти в клинични проучвания се съобщава за синдром на туморно разпадане.



вследствие на лечението с бендамустинов хидрохлорид. Обикновено той настъпва до 48 часа след прилагане на първата доза бендамустинов хидрохлорид и без интервенция може да доведе до остра бъбречна недостатъчност и смърт. Превантивни мерки като адекватна хидратация и внимателно проследяване на биохимичните показатели на кръвта, особено на стойностите на калий и на пикочна киселина и употребата на хипоурикемични средства (алопуринол и разбуриказа) трябва да се вземат предвид преди започване на лечение. При едновременното приложение на бендамустин и алопуринол се съобщава за няколко случая на синдром на Stevens–Johnson и токсична епидермална некролиза.

Анафилаксия

В клинични проучвания често настъпват инфузионни реакции към бендамустинов хидрохлорид. Обикновено симптомите са слабо изразени и включват висока температура, втрисане, сърбеж и обрив. В редки случаи се наблюдават тежки анафилактични и анафилактоидни реакции. След първия цикъл на лечение на пациентите трябва да бъде снета анамнеза за симптоми, предполагащи инфузионни реакции. При пациенти, които преди са имали инфузионни реакции, трябва да се обмисли дали в следващите цикли на лечение трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на тежки реакции, включително приложение на антихистамини, антипиретици и кортикостероиди. При пациенти, при които е наблюдавана алергична реакция от степен 3 или по-лоша степен алергични реакции, лекарственият продукт обикновено не се прилага повторно.

Контрацепция

Бендамустинов хидрохлорид е тератогенен и мутагенен.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след него. Преди началото на лечението с бендамустинов хидрохлорид те трябва да потърсят консултация относно консервация на сперма, поради възможно настъпване на трайно безплодие.

Екстравазация

Екстравазалното инжектиране трябва да се преустанови незабавно. Иглата трябва да се изтегли след кратка аспирация, след което засегнатият участък от тъканта трябва да се охлади. Ръката трябва да се повдигне. Няма конкретна полза от прилагането на допълнително лечение, като например употреба на кортикостероиди.

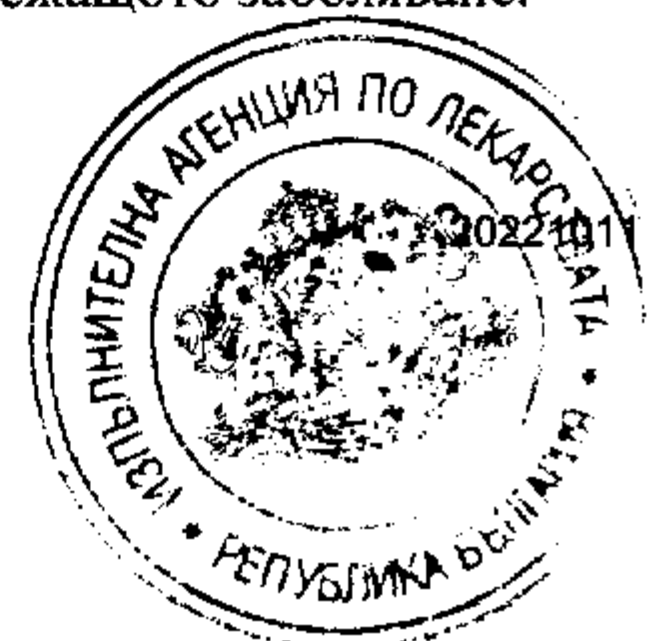
4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействия.

При комбиниране на бендамустинов хидрохлорид с миелосупресивни средства, ефектът на бендамустинов хидрохлорид и/или на едновременно приложените лекарствени продукти върху костния мозък може да се засили. Всяко лечение, което влошава общото състояние на пациента или уврежда функцията на костния мозък може да засили токсичността на бендамустинов хидрохлорид.

Комбинирането на бендамустинов хидрохлорид с циклоспорин или такролимус може да доведе до ексцесивна имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

Цитостатиците могат да намалят образуването на антитела след ваксинация с живи вируси и да повишат риска от инфекция, което може да доведе до фатален изход. Този риск е повишен при пациенти, които вече са с потисната имунна система вследствие на подлежащото заболяване.



Метаболизмът на бендамустин включва цитохром P450 (CYP) 1A2 изоензима (вж. точка 5.2). Следователно, съществува възможност за взаимодействие с инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир или циметидин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на бендамустинов хидрохлорид при бременни жени. В неклинични проучвания бендамустинов хидрохлорид е ембрио-/фетолетален, тератогенен и генотоксичен (вж. точка 5.3). Бендамустинов хидрохлорид не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост. Майката трябва да бъдат информирана относно риска за плода. Ако лечението с бендамустинов хидрохлорид е абсолютно необходимо по време на бременност или ако по време на лечението настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно рисковете за нероденото дете и трябва да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли възможността за генетична консултация.

Фертилитет

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция, преди и по време на лечение с бендамустин.

На мъже, лекувани с бендамустинов хидрохлорид се препоръчва да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след неговото прекратяване. Преди началото на лечението трябва да се потърси консултация относно консервация на сперма, тъй като е възможно да настъпи необратим стерилитет вследствие на лечението с бендамустинов хидрохлорид.

Кърмене

Не е известно дали бендамустин преминава в кърмата, поради което употребата на бендамустинов хидрохлорид е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). По време на лечение с бендамустинов хидрохлорид кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бендамустин повлиява в значителна степен способността за шофиране и работата с машини. По време на лечението с бендамустинов хидрохлорид се съобщава за атаксия, периферна невропатия и сънливост (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани, ако получат такива симптоми да избягват потенциално опасни дейности, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с бендамустинов хидрохлорид са хематологични нежелани реакции (левкопения, тромбоцитопения), кожни токсични реакции (алергични реакции), системни симптоми (треска), стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане).

В таблицата по-долу са отразени данните, наблюдавани с бендамустинов хидрохлорид.

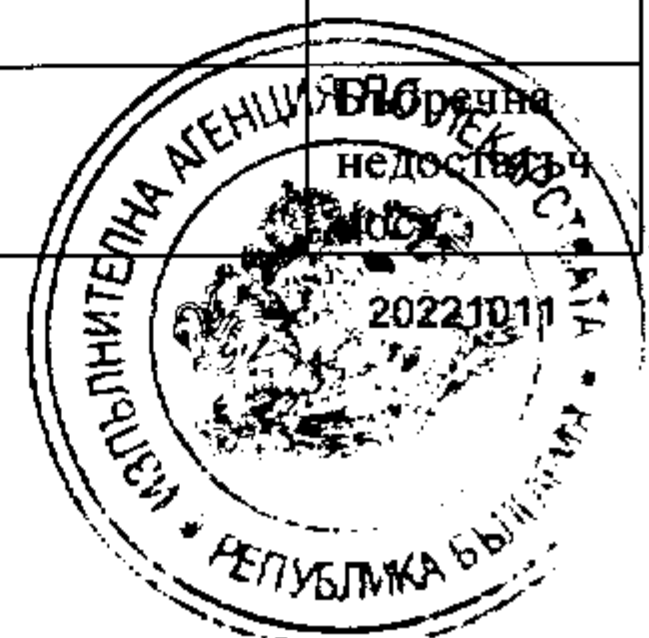
Системо- органна	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести	Редки	Много редки <1/1000
					Неизвестен амбитет



класификация по MedDRA			$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	$< 1/10\ 000$	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция NOS, вкл. опортюнистични инфекции (напр. херпес зостер, цитомегаловирус, хепатит В)		Пневмония причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Сепсис	Атипична първична пневмония	
Неоплазми-доброкачествен и злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Синдром на туморно разпадане	Миелодиспластичен синдром, Остра миелоидна левкемия			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения NOS, тромбоцитопения, лимфопения	Кръвоизлив, Анемия, Неутропения	Панцитопения	Костномозъчна недостатъчност	Хемолиза	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност NOS		Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, Замаяност		Сомнолентност, афония	Дисгеузия, Парестезия, Периферна сензорна невропатия, Антихолинергичен синдром, Неврологични нарушения, Атаксия, Енцефалит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна дисфункция, като палпитации, стенокардия, Аритмия	Перикарден излив, Миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност		Тахикардия	Предсърдно мъждене



Съдови нарушения		Хипотония, Хипертония		Остра циркулаторна недостатъчност	Флебит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Белодробна дисфункция			Белодробна фиброза	Пневмонит, Кръвоизлив в белодробните алвеоли
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Повръщане	Диария, Запек, Стоматит			Хеморагичен езофагит, Стомашно-чревен кръвоизлив	
Хепатобилиарни нарушения						Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, Кожни нарушения NOS, Уртикария		Еритема, Дерматит, Сърбеж, Макуло-папулозен обрив, Хиперхидроза		Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза (TEN), Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Аменорея			Стерилитет	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците, Умора, Пирексия	Болка, Втрисане, Дехидратация, Анорексия			Полиорганна недостатъчност	
Изследвания	Намаляване на хемоглобина, Увеличение на креатинина, Увеличение на уреята	Увеличение на AST, Увеличение на ALT, Увеличение на алкалната фосфатаза, Увеличение на билирубина, Хипокалиемия				
Нарушения на бъбреците и						Бъбречна недостатъчност



пикочните пътища						нефрогенен безвкусен диабет
---------------------	--	--	--	--	--	-----------------------------------

NOS - не е посочено друго

*= комбинирана терапия с ритуксимаб

Описание на избрани нежелани реакции

Има отделни съобщения за некроза след случайно екстравазално приложение, синдром на туморно разпадане и анафилаксия.

Рискът от миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия е повишен при пациенти лекувани с алкилиращи средства (включително бендамустин). Може да се развие вторично злокачествено заболяване няколко години след преустановяване на химиотерапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

След приложение на 30-минутна инфузия на бендамустинов хидрохлорид веднъж на всеки 3 седмици максималната поносима доза (MTD) е 280 mg/m². Наблюдавани са сърдечни инциденти от степен 2 по СТС, които съответстват на настъпилите исхемични ЕКГ промени и се считат за дозолимитиращи.

В следващо изследване с 30-минутна инфузия на бендамустинов хидрохлорид в ден 1 и 2 на всеки 3 седмици е установено, че MTD е 180 mg/m². Дозолимитираща токсичност е 4-та степен тромбоцитопения. При тази схема сърдечната токсичност не е дозолимитираща.

Лечение

Няма специфичен антидот. Като ефективни противодействащи мерки за овладяване на хематологичните нежелани реакции могат да се извършат костномозъчна трансплантация и трансфузии (на тромбоцити, еритроцитна маса) или да се приложат хематологични растежни фактори.

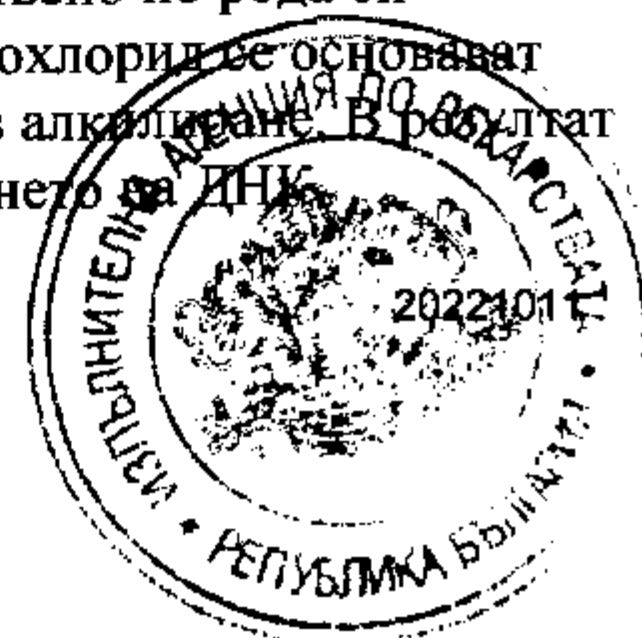
Бендамустинов хидрохлорид и неговите метаболити се диализират в малка степен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, алкилиращи средства,
АТС код: L01AA09

Бендамустинов хидрохлорид е алкилиращо антитуморно средство с единствено по рода си действие. Антинеопластичният и цитотиден ефект на бендамустинов хидрохлорид се основават главно на кръстосано свързване на единични и двойни вериги на ДНК чрез алкилиране. В резултат на това се нарушават матричната функция, както и синтеза и възстановяването на ДНК.



Антитуморният ефект на бендамустинов хидрохлорид е доказан в няколко *in vitro* проучвания, проведени с различни човешки туморни клетъчни линии (рак на гърдата, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, карцином на яйчника и различни левкемии) и *in vivo* при различни експериментални туморни модели с тумори на мишка, плъх и с човешки произход (меланом, карцином на млечната жлеза, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен карцином).

Профилът на действие на бендамустинов хидрохлорид в човешки туморни клетъчни линии, е различен от този на други алкилиращи средства. Активното вещество не показва или показва много ниска кръстосана резистентност при човешки туморни клетъчни линии с различни механизми на резистентност, което поне отчасти се дължи на относително персистиращо взаимодействие с ДНК. Допълнително, в клинични проучвания е доказано, че няма пълна кръстосана резистентност между бендамустин с антрациклини, алкилиращи средства или ритуксимаб. Броят на оценените пациенти обаче е малък.

Хронична лимфоцитна левкемия

Показанието за употреба при хронична лимфоцитна левкемия се подкрепя от открито проучване, сравняващо бендамустин с хлорамбуцил. В проспективно, многоцентрово, рандомизирано проучване са включени 319 нелекувани преди това пациенти с хронична лимфоцитна левкемия със степен В или С по Binet, които се нуждаят от лечение. Терапията от първа линия с бендамустинов хидрохлорид 100 mg/m² интравенозно на ден 1 и 2 (BEN) е сравнена с лечението с хлорамбуцил 0,8 mg/kg на дни 1 и 15 (CLB) в продължение на 6 цикъла в двете рамена. За профилактика на синдром на туморно разпадане пациентите са получавали алопуринол.

При лекуваните с BEN пациенти медианата на преживяемост без прогресия на заболяването е значително по-дълга, отколкото при пациенти, провели лечение с CLB (21,5 спрямо 8,3 месеца, $p < 0,0001$ при последното проследяване). Разликата в общата преживяемост не е статистически значима (медиана не се достига). Медианата на продължителността на ремисия е 19 месеца за лечението с BEN и 6 месеца за лечението с CLB ($p < 0,0001$). При оценката за безопасност и в двете рамена на лечение не са наблюдавани неочаквани нежелани лекарствени реакции по естество и честота. Дозата на BEN е понижена при 34% от пациентите. Лечението с BEN е преустановено при 3,9% от пациентите, поради алергични реакции.

Индолентен неходжкинов лимфом

Показанието за лечение на индолентен неходжкинов лимфом се подкрепя от две неконтролирани проучвания фаза II.

В основното проспективно, многоцентрово, открито проучване 100 пациенти с индолентни В-клетъчни неходжкинови лимфоми, рефрактерни на моно- или комбинирана терапия с ритуксимаб са лекувани с BEN, като монотерапия. Медианата на броя предишни курсове на химиотерапия или биологична терапия, които пациентите са получавали е 3. Медианата на броя на предишните ритуксимаб-съдържащи курсове е 2. Пациентите не са отговорили на лечението или са имали прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца след лечението с ритуксимаб. Дозата на BEN е 120 mg/m² интравенозно в дните 1 и 2, планирана за най-малко 6 цикъла.

Продължителността на лечението зависи от отговора (6 планирани цикъла). Според оценка на Комисията за независим преглед общият клиничен отговор е 75%, включително 17% пълнен (CR и CRu) и 58% частичен отговор. Медианата на продължителност на ремисията е 40 седмици. Когато се прилага в тази доза и схема на лечение BEN като цяло се понася добре.

Индикацията е допълнително подкрепена от друго проспективно, многоцентрово, открито проучване, включващо 77 пациенти. Популацията пациенти е по-разнородна и включва индолентни или трансформирани В-клетъчни неходжкинови лимфоми, рефрактерни на моно- или



комбинирана терапия с ритуксимаб. Пациентите не са се повлияли от лечението с ритуксимаб, или са имали прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца, или са имали нежелана лекарствена реакция към предишно лечение с ритуксимаб. Медианата на броя на курсовете химиотерапия или биологична терапия, които пациентите са получили е 3. Медианата на броя на предишните курсове, съдържащи ритуксимаб е 2. Общият клиничен отговор е 76%, с медиана на продължителността на отговора от 5 месеца (29 [95% CI 22,1, 43,1] седмици).

Мултиплен миелом

В проспективно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване са включени 131 пациенти с авансирал мултиплен миелом (с прогресия на заболяването стадий II или III по Durie-Salmon). Лечението от първа линия с бендамустинов хидрохлорид в комбинация с преднизон (ВР) е сравнено с лечението с мелфалан и преднизон (МР). Поносимостта и в двете лечебни рамена е в съответствие с известния профил на безопасност на съответните лекарствени продукти със значително по-голямо понижаване на дозата в рамото на ВР. Дозата бендамустинов хидрохлорид е 150 mg/m² интравенозно на ден 1 и 2 или мелфалан 15 mg/m² интравенозно на ден 1, всеки от тях в комбинация с преднизон. Продължителността на лечението зависи от отговора и е средно 6,8 цикъла в групата на ВР и 8,7 цикъла в групата на МР.

Пациенти, провели лечение с ВР имат по-дълга медиана на преживяемост без прогресия, отколкото пациентите на лечение с МР (15 [95% CI 12-21] спрямо 12 [95% CI 10-14] месеца) (p=0,0566). Медианата на времето до неуспех от лечението е 14 месеца с ВР и 9 месеца с лечението МР. Продължителността на ремисия е 18 месеца за лечение с ВР и 12 месеца за лечение с МР. Разликата в общата преживяемост не е статистически значима (35 месеца за ВР спрямо 33 месеца за МР). Поносимостта и в двете рамена на лечение е в съответствие с установения профил на безопасност на съответните лекарствени продукти, със значително по-голямо понижаване на дозата в рамото на ВР.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Елиминационният полуживот $t_{1/2\beta}$ след 30-минутна интравенозна инфузия на 120 mg/m² повърхност при 12 пациенти е 28,2 минути.

След 30 минути интравенозна инфузия централният обем на разпределение е 19,3 l. В равновесно състояние след интравенозно болус инжектиране обемът на разпределение е 15,8-20,5 l.

Повече от 95% от веществото се свързва с плазмените протеини (главно с албумин).

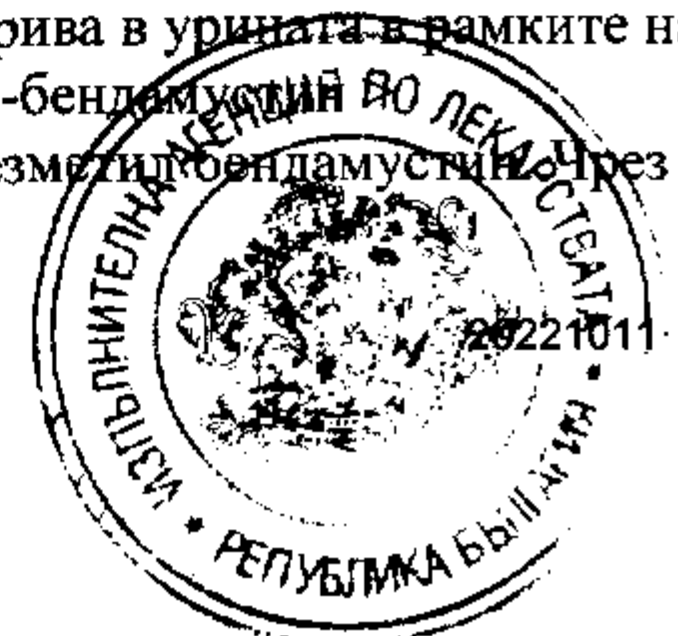
Биотрансформация

Основният път за клирънс на бендамустин е хидролизата до монохидрокси- и дихидрокси-бендамустин. Образоването на N-дезметил бендамустин и гама-хидрокси-бендамустин чрез чернодробен метаболизъм включва цитохром Р450 (CYP) 1A2 изоензима. Другият основен път за метаболизъм на бендамустин е конюгация с глутатион.

In vitro бендамустин не инхибира CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4.

Елиминиране

Средният общ клирънс след 30-минутна интравенозна инфузия на 120 mg/m² телесна повърхност, при 12 пациенти е 639,4 ml/min. Около 20% от приложената доза се открива в урината в рамките на 24 часа. Количествата, екскретирани в урината са в реда: монохидрокси-бендамустин > бендамустин > дихидрокси-бендамустин > оксидиран метаболит > N-дезметилбендамустин. През жлъчката се елиминират предимно полярни метаболити.



Чернодробно увреждане

При пациенти с 30-70% туморна инфестация на черния дроб и леко чернодробно увреждане (серумен билирубин $<1,2$ mg/dl) фармакокинетиката не се променя. Няма статистически значима разлика спрямо пациентите с нормална чернодробна и бъбречна функция по отношение на C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, обема на разпределение и клирънс. AUC и общият телесен клирънс на бендамустин корелират обратно пропорционално на серумния билирубин.

Бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min, включително пациенти на диализа, не се наблюдава значителна разлика спрямо пациентите с нормална чернодробна и бъбречна функция по отношение на C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, обема на разпределение и клирънс.

Пациенти в старческа възраст

Във фармакокинетични проучвания са включвани пациенти до 84-годишна възраст. По-напредналата възраст не оказва влияние върху фармакокинетиката на бендамустин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

Хистологичните изследвания при кучета показват макроскопски видима хиперемия на лигавицата и кръвоизливи в стомашно-чревния тракт. Микроскопските изследвания показват екстензивни промени на лимфната тъкан, характерни за имуносупресия и тубулни промени в бъбреците и тестисите, както и атрофични, некротични промени в епитела на простатата.

Проучванията при животни показват, че бендамустин е ембриотоксичен и тератогенен.

Бендамустин индуцира хромозомни аберации и е мутагенен както *in vivo*, така и *in vitro*. При продължителни проучвания върху женски мишки бендамустин е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 3 години



Готов концентрат

Прахът трябва да се разтвори веднага след отваряне на флакона.

Готовият концентрат трябва да се разрежи незабавно с 0,9% разтвор на натриев хлорид (вж. точка 6.6).

Инфузионен разтвор

След разтваряне и разреждане химическа и физическа стабилност са доказани за 3,5 часа при естествена дневна светлина, температура 25°C и относителна влажност 60%, и за два дни при температура от 2°C до 8°C, защитен от светлина, в полиетиленови сакове.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, съхранението и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Неотворен: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклени тип I кафяви флакони с вместимост 26 ml или 60 ml с бромбутил-каучукови запушалки (*lyo-stopper*) тип I и алуминиева капачка с полипропиленов диск.

Флаконите могат да бъдат обвити с предпазно покритие.

Флаконите с вместимост 26 ml съдържат 25 mg бендамустинов хидрохлорид и се предлагат в опаковки от 1, 5, 10 и 20 флакона.

Флаконите с вместимост 60 ml съдържат 100 mg бендамустинов хидрохлорид и се предлагат в опаковки от 1 и 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с Бендамустин Актавис 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор, трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или контакт с лигавиците (да се носят ръкавици и защитно облекло!). Контаминираните части на тялото трябва да се измият внимателно с вода и сапун, а очите да се промият с физиологичен разтвор. При възможност се препоръчва да се работи върху специални обезопасени работни плотове (с ламинарен въздушен поток), покрити с непромокаемо, абсорбиращо фолио за еднократна употреба. Бременни жени от медицинския персонал не трябва да работят с цитостатици.

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори с вода за инжекции, да се разрежи с 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид и след това да се приложи чрез интравенозна инфузия. Трябва да се използва асептична техника.



1. Разтваряне

Разтворете всеки флакон с вместимост 26 ml, който съдържа 25 mg бендамустинов хидрохлорид в 10 ml вода за инжекции чрез разклащане;

Разтворете всеки флакон с вместимост 60 ml, който съдържа 100 mg бендамустинов хидрохлорид в 40 ml вода за инжекции чрез разклащане.

Разтвореният концентрат съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид в ml и представлява бистър безцветен разтвор.

2. Разреждане

Веднага след получаване на бистър разтвор (обикновено след 5-10 минути) разрежете веднага общата препоръчителна доза Бендамустин Актавис 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор с 0,9% разтвор на натриев хлорид до краен обем от около 500 ml.

Бендамустин Актавис 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид, а не с друг инжекционен разтвор. Бендамустин Актавис 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва в една инфузия с други вещества.

3. Приложение

Разтворът се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути.

Флаконите са предназначени само за еднократна употреба.

Лекарственият продукт не трябва да се използва, ако се открият видими признаци на влошено качество или повреждане на флаконите. След разтваряне и разреждане, продуктът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна в цвета. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и без видими частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150116

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.04.2015 г.

Дата на последно подновяване: 09.08.2019 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

