

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рез. №	20113798
Разрешение №	64297 / 09-01-2024
ВО-МА/МР -	
Срок на валидност №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левакт 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор
Levact 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 25 mg бендамустинов хидрохлорид (bendamustine hydrochloride).
Един флакон съдържа 100 mg бендамустинов хидрохлорид (bendamustine hydrochloride).
1 ml от концентрата съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид (bendamustine hydrochloride),
когато е разтворен в съответствие с точка 6.6.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Бял, микрокристален 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 не е подходяща.

Като монотерапия при бавно развиващи се нехочкинови лимфоми, при пациенти, чието заболяване е прогресирало по време или в рамките на 6 месеца след лечение с ритуксимаб или съдържащ ритуксимаб лечебен режим.

Лечение от първа линия на множествен миелом (стадий II с прогресия или стадий III по Durie-Salmon) в комбинация с преднизон за пациенти над 65 години, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки и които към момента на поставяне на диагнозата имат клинична невропатия, непозволяваща употребата на съдържащ талидомид или бортезомиб лечебен режим.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Монотерапия за хронична лимфоцитна левкемия
100 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид на ден 1 и ден 2, на всеки 4 седмици, до 6 пъти.

Монотерапия за бавно развиващи се нехочкинови лимфоми, неподдаващи се на лечение с ритуксимаб 120 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид на ден 1 и ден 2, на всеки 3 седмици за поне 6 пъти.



Множествен миелом

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

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетични данни, при пациенти с леко чернодробно увреждане (серумен билирубин < 1,2 mg/dl) не се налага корекция на дозата. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (серумен билирубин 1,2 - 3,0 mg/dl) се препоръчва дозата да се намали 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 фармакокинетични данни, при пациенти с креатининов клирънс > 10 ml/min не се налага корекция на дозата. Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане е ограничен.

Педиатрични пациенти

Липсва опит от приложението на Левакт при деца и юноши.

Пациенти в старческа възраст

Няма данни, че при пациенти в старческа възраст се налага корекция на дозата (вж. също точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути (вж. точка 6.6).

Инфузията трябва да се въвежда под наблюдението на квалифициран лекар с опит в използването на химиотерапевтици.

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

Лечението трябва да се прекрати или отложи, ако броят на левкоцитите и/или тромбоцитите е спаднал до съответно < 3 000/μl или < 75 000/μl. То може да се продължи, след като броят на левкоцитите се повиши до > 4 000/μl, а на тромбоцитите – до > 100 000/μl.

Най-ниските стойности в броя на левкоцитите и тромбоцитите се достигат след 14 - 20 дни, като възстановяването настъпва след 3-5 седмици. По време на интервалите без лечение се препоръчва броят на кръвните клетки да се следи стриктно (вж. точка 4.4)

В случай на нехематологична токсичност, намаленията на дозата трябва да се основават на най-лошите степени по Общите критерии за токсичност (СТС), наблюдавани през предходния цикъл. В случай на токсичност от степен 3 по СТС, се препоръчва дозата да бъде намалена с 50%. В случай на токсичност от степен 4 по СТС, се препоръчва лечението да бъде прекъснато. Ако даден пациент се нуждае от промяна на дозата, индивидуално изчислената намалена доза трябва да се приложи на ден 1 и ден 2 от съответния лечебен цикъл.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

По време на кърмене



Тежко чернодробно увреждане (серумен билирубин > 3,0 mg/dl)

Жълтеница

Тежка супресия на костния мозък и тежки промени в кръвната картина (спадане на броя на левкоцитите и/или тромбоцитите до съответно < 3 000/ μ l или < 75 000/ μ l)

Сериозни хирургически интервенции по-малко от 30 дни преди започване на лечението

Инфекции, особено такива, включващи левкоцитопения

Ваксинация срещу жълта треска

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

При пациенти, лекувани с бендамустинов хидрохлорид може да настъпи миелосупресия. В случай на миелосупресия, която е свързана с лечението, левкоцитите, тромбоцитите, хемоглобинът и неутрофилите трябва да бъдат изследвани най-малко веднъж седмично. Преди започване на следващия лечебен цикъл се препоръчва параметрите да са следните: общ брой левкоцити и/или тромбоцити съответно > 4 000/ μ l или > 100 000/ μ l.

Инфекции

Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително бактериални (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 причини продължителна лимфоцитопения (< 600/ μ l) и нисък брой (< 200/ μ l) на CD4-позитивните Т-клетки (Т-хелперни клетки) за поне 7–9 месеца след приключване на лечението. Лимфоцитопенията и намаляването на CD4-позитивните Т-клетки са по-изразени, когато бендамустин се комбинира с ритуксимаб. Пациентите с лимфопения и нисък брой на CD4-позитивните Т-клетки са по-податливи към (опортюнистични) инфекции след лечение с бендамустинов хидрохлорид. В случай на нисък брой на CD4-положителните Т-клетки (< 200/ μ l), трябва да се има предвид 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 вземе предвид преустановяването на бендамустинов хидрохлорид при наличие на признаци на (опортюнистични) инфекции.

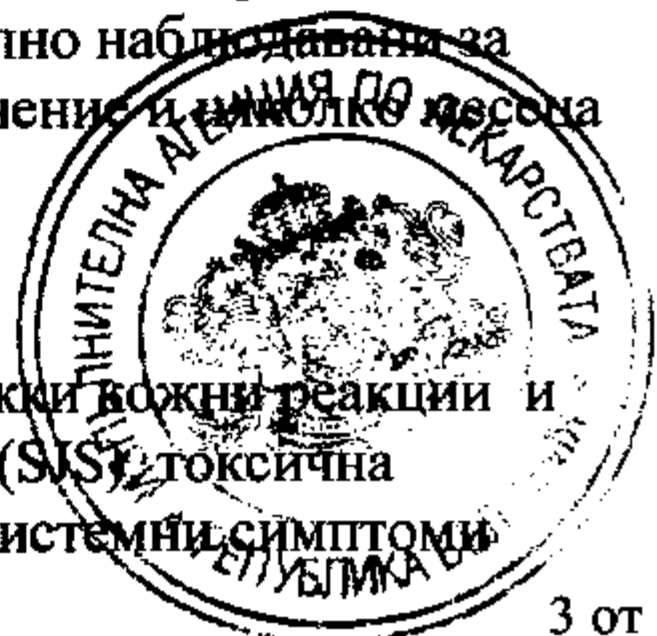
Да се има предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за ПМЛ, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато ПМЛ не бъде изключена.

Реактивация на хепатит В

След прием на бендамустинов хидрохлорид се наблюдава реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус. 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 позитивирал се HBV тест в хода на лечението. 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

Съобщават се редица кожни реакции. Тези събития включват обрив, тежки кожни реакции и булозен 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 с летален изход. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за признаците и симптомите на тези реакции от своите лекуващи лекари, като трябва да им се каже незабавно да потърсят медицинска помощ, ако развият някои от тези симптоми. Някои от събитията настъпват при прилагане на бендамустинов хидрохлорид в комбинация с други противоракови средства, така че не може да се посочи дали е налице категорична връзка. Когато се проявят кожни реакции, те може да прогресират и тежестта им да се засили при по-нататъшното лечение. Ако кожните реакции прогресират, приложението на Левакт трябва да бъде спряно или окончателно преустановено. При тежки кожни реакции, за които се подозира, че са свързани с бендамустинов хидрохлорид, лечението трябва да бъде преустановено.

Сърдечни нарушения

По време на лечение с бендамустинов хидрохлорид концентрацията на калий в кръвта при пациенти със сърдечни нарушения трябва да се следи стриктно и ако $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ да се назначи добавка, съдържаща калий, както и да се направи ЕКГ.

Съобщава се за фатални случаи на инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност при лечение с бендамустинов хидрохлорид. Пациентите с анамнеза за подлежащо сърдечно заболяване трябва стриктно да се наблюдават.

Гадене, повръщане

За симптоматично лечение на гадене и повръщане може да се прилага антиеметик.

Тумор-лизис синдром

При пациенти в клинични изпитвания се съобщава за тумор-лизис синдром (TLS), свързан с лечението с Левакт. Обикновено той настъпва в рамките на 48 часа от приложението на първата доза Левакт и без намеса може да доведе до остра бъбречна недостатъчност и смърт.

Профилактичните мерки като адекватна хидратация, стриктно следене на биохимичните показатели в кръвта, особено нивата на калий и пикочна киселина, и употребата на хипоурикемични средства (алопуринол и разбуриказа) трябва да се вземат предвид преди започване на лечение. Съобщават се няколко случая на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза при съпътстващата употреба на бендамустин и алопуринол.

Анафилаксия

При клинични изпитвания често се наблюдават инфузионни реакции към бендамустинов хидрохлорид. Като цяло симптомите са леки и включват треска, студени тръпки, сърбеж и обрив. В редки случаи се наблюдават тежки анафилактични и анафилактоидни реакции. След първия лечебен цикъл пациентите трябва да бъдат попитани за симптоми, предполагащи инфузионни реакции. При пациенти, които вече са имали инфузионни реакции, трябва да се обмисли дали през последващите цикли да не бъдат приложени мерки за предотвратяване на тежки реакции, включително приложение на антихистамини, антипиретици и кортикостероиди.

При пациенти, получили реакции от алергичен тип от степен 3 или повече, медикаментът обикновено не е прилаган повторно.

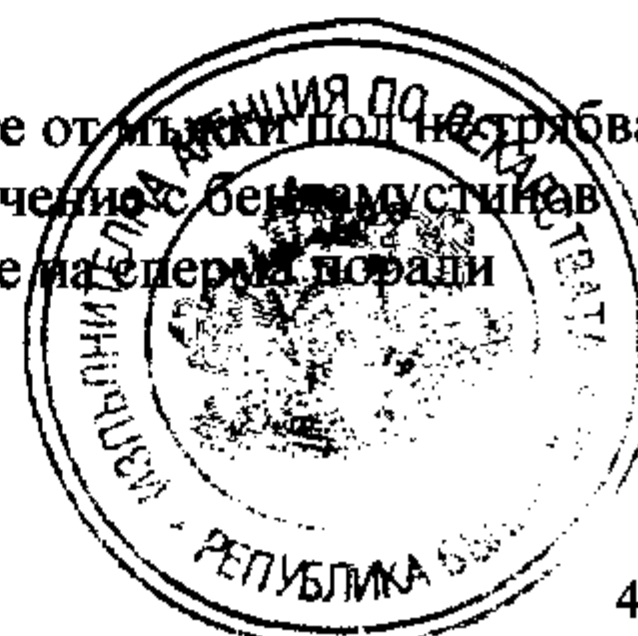
Немеланомен рак на кожата

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.

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 лечение с бендамустинов хидрохлорид трябва да се потърси консултация относно консервиране на сперма поради евентуалния необратим стерилитет.



Екстравазация

Ако инжектирането е екстравазално, то трябва да бъде спряно незабавно. Иглата трябва да се извади след кратка аспирация. След това засегнатата тъканна област трябва да се охлади. Ръката трябва да бъде повдигната нагоре. Допълнително лечение, като например употреба на кортикостероиди, няма конкретна полза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействия.

При комбиниране на Левакт с миелосупресивни средства, ефектът на Левакт и/или на едновременно прилаганите 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 Левакт.

Комбинирането на Левакт с циклоспорин или такролимус може да причини тежка имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Цитостатиците могат да намалят образуването на антитела след ваксинация с живи вирусни ваксини и да увеличат риска от инфекция, което може да доведе до фатален изход. Този риск е повишен при пациенти с имуносупресия вследствие на основното заболяване.

Метаболизмът на бендамустин включва цитохром Р450 изоензима (CYP) 1A2 (вж. точка 5.2). Ето защо съществува потенциална възможност за взаимодействие с инхибитори на CYP1A2, като например флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир и циметидин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Левакт при бременни жени. При неклинични проучвания, бендамустинов хидрохлорид е ембрио-/фетолетален, тератогенен и генотоксичен (вж. точка 5.3). Левакт не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Майката трябва да бъде информирана относно риска за фетуса. Ако лечението с Левакт по време на бременност е абсолютно необходимо или по време на лечението настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно рисковете за нероденото дете и да бъде наблюдавана 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 Левакт.

Препоръчва се мъжете, лекувани с Левакт, да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след неговото спиране. Преди лечението трябва да се потърси консултация относно консервиране на сперма поради евентуалния необратим стерилитет в резултат на лечението с Левакт.

Кърмене

Не е известно дали бендамустин преминава в кърмата, затова Левакт е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Кърменето трябва да се спре по време на лечение с Левакт.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левакт повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение с Левакт обаче се съобщават атаксия, периферна невропатия и сънливост (вж. точка 4.8).



Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват потенциално опасни занимания като шофиране и работа с машини, ако изпитат такива симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции 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, получени с бендамустинов хидрохлорид.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция, NOS*, включително опортюнистични инфекции (напр. херпес зостер, цитомегаловирус, хепатит В)		Пневмония причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Сепсис	Пневмония, първична атипична	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неуточнени (включително киста и полип)		Синдром на туморен лизис	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, анафилactoидна реакция	Анафилактичен шок	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, замаяност		Сънливост, афония	Дисгеузия, парестезия, периферна сензорна невропатия, антихолинергичен синдром, неврологични нарушения, атаксия, енцефалит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна дисфункция като палпитации, стенокардия, аритмия	Перикарден излив, инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност		Тахикардия	Предсърдно мъждене



Системо-органен клас по MedDRA	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония		Остра циркулаторна недостатъчност	Флебит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Белодробна дисфункция			Белодробна фиброза	Пневмонит, белодробен алвеоларен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане	Диария, запек, стоматит			Хеморагичен езофагит, стомашно-чревен кръвоизлив	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Косопад, кожни нарушения, NOS*, уртикария		Еритем, 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	
Хепатобилиарни нарушения						Чернодробна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лигавично възпаление, отпадналост, треска	Болка, студени тръпки, дехидратация, анорексия			Множествена органна 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 пикочните пътища						Бъбречна недостатъчност, Нефрогенен безвкусен диабет

NOS = Неопределено



(* = комбинирана терапия с ритуксимаб)

Описание на избрани нежелани реакции

Има отделни единични съобщения за некроза след неволно екстравазално въвеждане, тумор-лизис синдром 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 национална система за съобщаване в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

След приложение на 30-минутна инфузия на Левакт веднъж на всеки 3 седмици, максималната поносима доза (MTD) е 280 mg/m². Наблюдават се смятани за дозоограничаващи сърдечни инциденти от степен 2 по СТС, които са сравними с исхемични промени в ЕКГ.

При последващо проучване с 30-минутна инфузия на Левакт на ден 1 и ден 2 на всеки 3 седмици, установената MTD е 180 mg/m². Ограничаващата дозата токсичност е тромбоцитопения от степен 4. При тази схема сърдечната токсичност не е дозоограничаваща.

Контрамерки

Специфичен антидот няма. Като ефективна контрамярка за овладяване на хематологичните нежелани реакции може да се направи трансплантация на костен мозък и трансфузии (на тромбоцити, еритроцитна маса) или да се приложат хематологични растежни фактори. Бендамустинов хидрохлорид и неговите метаболити подлежат на диализа в малка степен.

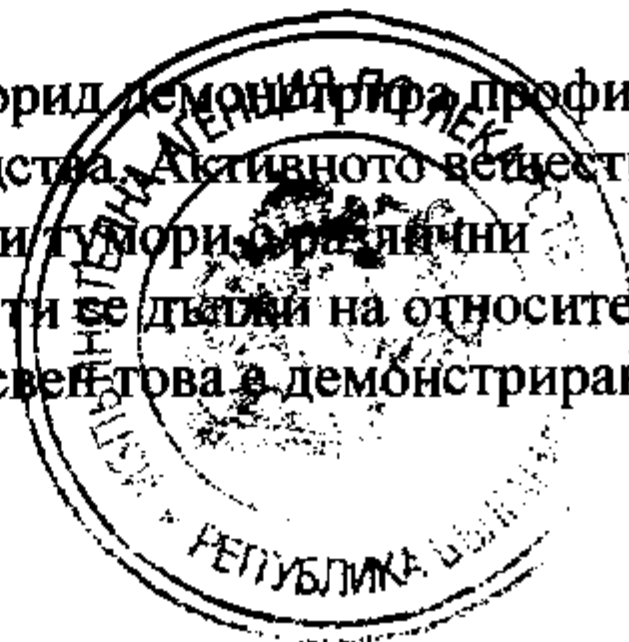
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Бендамустинов хидрохлорид е алкилиращо противотуморно средство с единствено по рода си действие. Антинеопластичният и цитотоксичен ефект на бендамустиновия хидрохлорид се основава предимно на кръстосано свързване на единични и двойни вериги ДНК чрез алкилиране. В резултат на това се нарушават матричните функции на ДНК, както и нейният синтез и възстановяване. Противотуморният ефект на бендамустиновия хидрохлорид се демонстрира от няколко *in vitro* проучвания на различни клетъчни линии от човешки тумори (карцином на млечната жлеза, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, яйчников карцином и различни левкемии) и *in vivo* в различни експериментални туморни модели с тумори от мишки, плъхове и такива с човешки произход (меланом, карцином на млечната жлеза, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен карцином).

При клетъчните линии от човешки тумори бендамустинов хидрохлорид демонстрира профил на активност, който е различен от този на останалите алкилиращи средства. Активното вещество не показва кръстосана резистентност при клетъчните линии от човешки тумори. Различни механизми на резистентност или тя е много ниска, което поне отчасти се дължи на относително персистиращо взаимодействие с ДНК. При клинични проучвания освен това е демонстрирано, че



няма пълна кръстосана резистентност на бендамустин с антрациклини, алкилиращи средства или ритуксимаб. Броят оценени пациенти обаче е малък.

Хронична лимфоцитна левкемия

Показанието за употреба при хронична лимфоцитна левкемия се подкрепя от едно открито проучване, сравняващо бендамустин с хлорамбуцил. Проспективното, многоцентрово, рандомизирано проучване включва 319 нелекувани преди това пациенти с хронична лимфоцитна левкемия на стадий В или С по Binet, които се нуждаят от лечение. Лечението от първа линия с бендамустинов хидрохлорид в доза 100 mg/m² интравенозно на ден 1 и ден 2 (BEN) се сравнява с лечение с хлорамбуцил в доза 0,8 mg/kg на ден 1 и ден 15 (CLB) в продължение на 6 цикъла в двете рамена. За предотвратяване на синдрома на туморен лизис пациентите получават алопуринол.

При лекуваните с BEN пациенти медианата на преживяемостта без прогресия е значимо по-дълга в сравнение с тази при лекуваните с CLB пациенти (21,5 спрямо 8,3 месеца, $p < 0,0001$ при последното проследяване). Разликата в общата преживяемост не е статистически значима (медианата не се достига). Медианата на продължителността на ремисия е 19 месеца за лечението с BEN и 6 месеца за това с CLB ($p < 0,0001$). Оценката на безопасността при двете рамена на лечение не разкрива неочаквани по естество и честота нежелани реакции. Дозата на BEN е намалена при 34% от пациентите. При 3,9% от пациентите лечението с BEN е преустановено поради алергични реакции.

Бавно развиващи се неходжкинови лимфоми

Показанието за лечение на бавно развиващи се неходжкинови лимфоми се основава на две неконтролирани изпитвания фаза II.

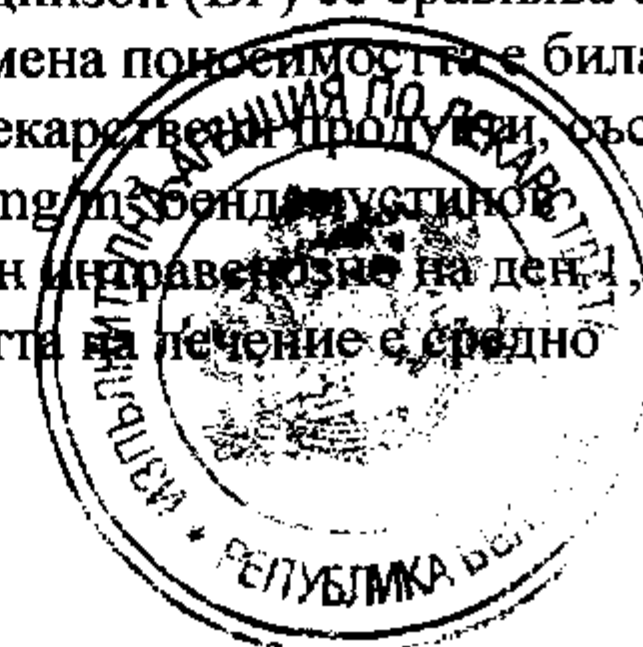
При основното проспективно, многоцентрово, открито проучване 100 пациенти с бавно развиващи се В-клетъчни неходжкинови лимфоми, неподдаващи се на лечение с ритуксимаб като монотерапия или в комбинация, са лекувани с BEN като самостоятелно средство. Медианата на броя предишни курсове на химиотерапия или биологична терапия, които пациентите са получавали, е 3.

Медианата на броя на предишни курсове, съдържащи ритуксимаб, е 2. Пациентите не са демонстрирали клиничен отговор или са имали прогресия в рамките на 6 месеца след лечението с ритуксимаб. Дозата на BEN е 120 mg/m² интравенозно на ден 1 и ден 2, планирана за най-малко 6 цикъла. Продължителността на лечението зависи от клиничния отговор (6 планирани цикъла). Според оценка на комисията за независим преглед, общият клиничен отговор е 75%, включително 17% пълн (CR и CRu) и 58% частичен. Медианата на продължителността на ремисия е 40 седмици. Когато се прилага в тази доза и схема на лечение, BEN като цяло се понася добре.

Освен това показанието се подкрепя от друго проспективно, многоцентрово, открито проучване, включващо 77 пациенти. Популацията пациенти е по-хетерогенна, като включва: бавно развиващи се или трансформирани В-клетъчни неходжкинови лимфоми, неподдаващи се на лечение с ритуксимаб като монотерапия или в комбинация. Пациентите не са демонстрирали клиничен отговор или са имали прогресия в рамките на 6 месеца, или са имали нежелана реакция към предишно лечение с ритуксимаб. Медианата на броя предишни курсове на химиотерапия или биологична терапия, които пациентите са получили, е 3. Медианата на броя на предишни курсове, съдържащи ритуксимаб, е 2. Общият клиничен отговор е 76%, като медианата на продължителността на клиничния отговор е 5 месеца (29 [95% CI 22,1, 43,1] седмици).

Множествен миелом

При проспективно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване, са включени 131 пациенти с авансирал множествен миелом (стадий II с прогресия или стадий III по Durie-Salmon). Лечението от първа линия с бендамустинов хидрохлорид в комбинация с преднизон (BP) се сравнява с лечение с мелфалан и преднизон (MP). И в двете терапевтични рамена поносимостта е била в съответствие с известния профил на безопасност на съответните лекарствени продукти, със значително повече редукции на дозата в BP рамото. Дозата е 150 mg/m² бендамустинов хидрохлорид интравенозно на ден 1 и ден 2 или 15 mg/m² мелфалан интравенозно на ден 1, като всяко от средствата е комбинирано с преднизон. Продължителността на лечение е средно 6,8 цикъла в групата на BP и 8,7 цикъла в групата на MP.



Медианата на преживяемостта без прогресия при пациентите на лечение с ВР е по-дълга отколкото при пациентите на 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 за лечението с ВР и 9 месеца за лечението с МР. Продължителността на ремисия е 18 месеца за лечението с ВР и 12 месеца за лечението с МР. Разликата в общата преживяемост не е значима (35 месеца за ВР спрямо 33 месеца за МР). Поносимостта в двете рамена на лечение съответства на установения профил на безопасност на съответните лекарствени продукти, като намаленията на дозата са значимо повече при рамото на ВР.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

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

След 30-минутна интравенозна инфузия, централният обем на разпределение е 19,3 l. При условията на равновесие, след интравенозно болусно инжектиране обемът на разпределение е 15,8-20,5 l.

Повече от 95% от веществото е свързано с плазмените протеини (предимно албумин).

Биотрансформация

Основният път за клирънс на бендамустин е хидролизата до монохидрокси- и дихидроксибендамустин. Образуването на N-дезметил-бендамустин и гама-хидроксибендамустин от чернодробния метаболизъм включва изоензима цитохром P450 (CYP) 1A2. Другият основен път за метаболизиране на бендамустин включва конюгиране 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/m^2 телесна повърхност при 12 пациенти е 639,4 ml/минута. В рамките на 24 часа около 20% от въведената доза се открива в урината. Екскретираните в урината количества са в реда монохидроксибендамустин > бендамустин > дихидроксибендамустин > оксидиран метаболит > N-дезметил-бендамустин. Полярните метаболити се елиминират предимно с жлъчката.

Чернодробно увреждане

При пациенти с 30-70% туморно засягане на черния дроб и леко чернодробно увреждане (серумен билирубин $< 1,2 \text{ mg/dl}$) фармакокинетиката не е променена. Няма значима разлика спрямо пациентите с нормална чернодробна и бъбречна функция по отношение на C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, обема на разпределение и клирънса. AUC и общият телесен клирънс на бендамустин са обратнопропорционално свързани със серумния билирубин.

Бъбречно увреждане

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

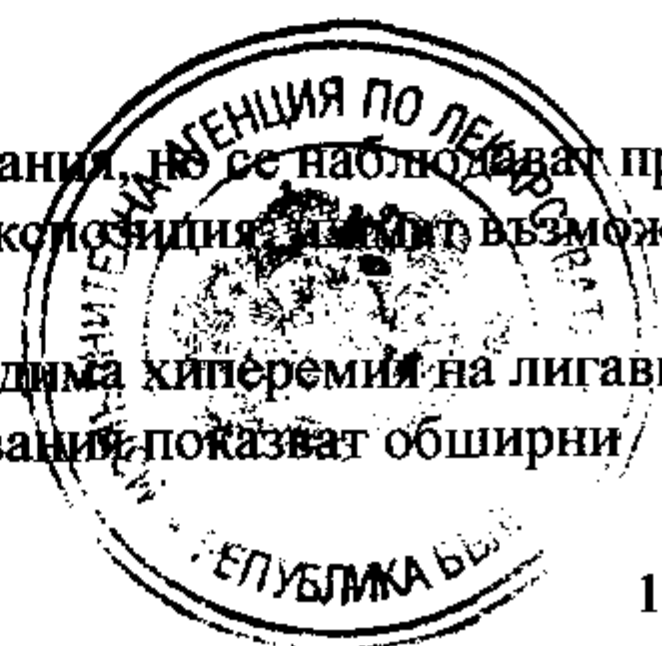
Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните проучвания обхващат пациенти на възраст до 84 години. По-напредналата възраст не повлиява фармакокинетиката на бендамустин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, имат възможно 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 обширни



промени на лимфната тъкан, говорещи за имуносупресия и тубулни промени в бъбреците и тестиса, както и атрофични, некротични промени в епитела на простатата.

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

Бендамустин предизвиква хромозомни аберации и е мутагенен както *in vivo*, така и *in vitro*. При продължителните проучвания с 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 тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Прахът трябва да се разтвори веднага след отварянето на флакона.

Разтвореният концентрат трябва незабавно да се разрежи с 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Инфузионен разтвор

След разтваряне и разреждане, химическа и физическа стабилност е определена на 3,5 часа при температура 25°C/ 60% относителна влажност (RH) и 2 дни при температура от 2°C до 8°C в полиетиленови сакове.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, за времето и условията на съхранение преди употреба отговаря потребителят.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения или разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от кафяво стъкло тип I от 25/26 ml или 60 ml с каучукова запушалка и алуминиева обкатка с отстраняващо се капаче.

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с Левакт трябва да се избягват вдишване, контакт с кожата или лигавиците (да се носят ръкавици и предпазно облекло!). Замърсените части от тялото трябва внимателно да се изплакнат с вода и сапун, очите трябва 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 и абсорбиращо фолио за еднократна употреба. Бременни служителки 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 въведе чрез интравенозна инфузия. Да се използва асептична техника.

1. Разтваряне

Разтворете флаконите Левакт, съдържащи 25 mg бендамустинов хидрохлорид, в 10 ml вода за инжекции чрез разклащане;

Разтворете флаконите Левакт, съдържащи 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

Щом разтворът се избистри (обикновено след 5-10 минути), незабавно разредете общата препоръчана доза Левакт с 0,9% разтвор на NaCl до достигане на окончателен обем от около 500 ml.

Левакт трябва да се разрежда с 0,9% разтвор на NaCl и никакъв друг инжекционен разтвор.

3. Приложение

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

Флаконите са предназначени за еднократна употреба.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110498

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

Дата на първо разрешаване: 18.08.2011

Дата на последно подновяване: 23.07.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

30.09.2023

