

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бендамустин Сандоз 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор
Bendamustine Sandoz 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*) като бендамустинов хидрохлорид монохидрат (*as bendamustine hydrochloride monohydrate*).

Един флакон съдържа 100 mg бендамустинов хидрохлорид (*bendamustine hydrochloride*) като бендамустинов хидрохлорид монохидрат (*as bendamustine hydrochloride monohydrate*).

Всеки ml от концентрата съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид, 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 до почти бял прах

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190061
Разрешение №	14-08-2024
BG/MA/MP -	66277
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първа линия на терапия 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 неходжкинови лимфоми, при пациенти, чието заболяване е прогресирало по време или в рамките на 6 месеца след лечение с ритуксимаб или съдържащ ритуксимаб лечебен режим.

Първа линия на терапия 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 клинично изявена невропатия, непозволяваща употребата на съдържащ талидомид или бортезомиб терапевтичен 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 неходжкинови 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.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от показанието и от отговора към лечението (вж. точка 5.1).

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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бендамустинов хидрохлорид при деца не са установени. Наличните съвременни данни не са достатъчни, за да се направи препоръка относно дозировката.

Пациенти в старческа възраст

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

Начин на приложение

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

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

Нарушената функция на костния мозък е свързана с предизвикана от химиотерапията увеличена хематологична токсичност. Лечение не трябва да 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 броят на левкоцитите и/или тромбоцитите е спаднал до < 3 000/μl или < 75 000/μl, съответно. Лечението 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 разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, 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 $> 3,0 \text{ mg/dl}$)
- Жълтеница
- Тежка форма на костно-мозъчна супресия и сериозни отклонения в кръвната картина (спадане на броя на левкоцитите и/или тромбоцитите съответно до $< 3\,000/\mu\text{l}$ или $< 75\,000/\mu\text{l}$)
- Сериозна хирургична интервенция по-малко от 30 дни преди началото на лечението
- Инфекции, особено 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: брой левкоцити и/или тромбоцити съответно $> 4\,000/\mu\text{l}$ или $> 100\,000/\mu\text{l}$.

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).

Съобщени са случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително фатални, след употребата на бендамустин главно в комбинация с ритуксимаб или обинутузумаб. Лечението с бендамустинов хидрохлорид може да причини продължителна лимфоцитопения ($< 600/\mu\text{l}$) и нисък брой ($< 200/\mu\text{l}$) 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 след лечение с бендамустинов хидрохлорид са по-изразени, когато бендамустин се комбинира с ритуксимаб. Пациентите с лимфопения и нисък брой на CD4-позитивните Т-клетки след лечение с бендамустинов хидрохлорид са по-податливи към (опортюнистични) инфекции. В случай на нисък брой на CD4-позитивните Т-клетки ($< 200/\mu\text{l}$), трябва да се има предвид профилактика на 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.



Обмислете ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако се подозира ПМЛ, тогава трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението да се прекрати, докато ПМЛ не бъде изключено.

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 при 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

Докладвани са 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 летални. Пациентите трябва да бъдат информирани от лекарите, които им изписват лекарството, за признаците и симптомите и трябва да им бъде казано да потърсят незабавно медицинска консултация, ако развият тези симптоми. Някои събития, настъпват, когато бендамустинов хидрохлорид се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, така че точната взаимовръзка е неустановена. Когато се проявят кожни реакции, те може да прогресират и да увеличават тежестта си в хода на по-нататъшното лечение. Ако кожните реакции прогресират, лечението с Бендамустин Сандоз трябва да бъде прекратено или отложено. При тежки кожни реакции, за които се подозира връзка с бендамустинов хидрохлорид, лечението трябва да се преустанови.

Немеланомен рак на кожата

В клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (базално-клетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином) при пациенти, лекувани с терапии, съдържащи бендамустин. Препоръчва се периодично изследване на кожата за всички пациенти, особено тези с рискови фактори за рак на кожата.

Сърдечни нарушения

По време на лечение с бендамустинов хидрохлорид концентрацията на калий в кръвта на пациенти със сърдечни нарушения трябва да се проследява внимателно, като трябва да се даде калий при стойности на $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$, и трябва 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 симптоматичното лечение на гадене и повръщане може да се приложат антиеметици.

Синдром на туморен лизис

При пациенти, включени в клинични изпитвания, се съобщава за синдром на туморен лизис (TLS), свързан с лечението с бендамустинов хидрохлорид. Обикновено настъпва в рамките на 48 часа след прилагане на първата доза бендамустинов хидрохлорид и без интервенция може да доведе до остра бъбречна недостатъчност и смърт. Превантивните мерки като адекватна



хидратация, внимателно проследяване на биохимичните показатели на кръвта, особено на стойностите на калий и на пикочна киселина и употребата на хипоурикемични лекарства (алопуринол и разбуриказ) 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 изпитвания 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, пациентите трябва да бъдат питани за симптоми, предполагащи инфузионни реакции. При пациенти, които преди са имали инфузионни реакции, включително приложение на антихистамини, антипиретици и кортикостероиди, в следващите цикли на лечение. При пациенти, при които е наблюдавана алергична реакция от степен 3 или повече, лекарственият продукт обикновено не се прилага отново.

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 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in-vivo* проучвания за взаимодействия.

При комбиниране на Бендамустин Сандоз Бендамустин Сандоз с миелосупресивни средства, ефектът на Бендамустин Сандоз Бендамустин Сандоз 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 Бендамустин Сандоз Бендамустин Сандоз.

Комбинирането на Бендамустин Сандоз Бендамустин Сандоз с циклоспорин или такролимус може да доведе до прекалена имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

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

Метаболизмът на бендамустин включва цитохром P450 (CYP) 1A2 изоензима (вж. точка 5.2). Следователно, 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

Няма достатъчно данни за употребата на бендамустинов хидрохлорид при бременни жени. При неклинични проучвания, бендамустинов хидрохлорид е ембрио-/фетолетален, тератогенен и генотоксичен (вж. точка 5.3). Бендамустин Сандоз не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Майката трябва да бъде информирана относно риска за плода. Ако лечението с Бендамустин Сандоз 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.

Кърмене

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

Фертилитет

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

Препоръчва се мъжете, лекувани с Бендамустин Сандоз, 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 Бендамустин Сандоз.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бендамустин Сандоз повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа 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 се проявят такива симптоми да избягват потенциално опасни дейности, като шофиране и работа с машини.

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 представени данните, наблюдавани с бендамустинов хидрохлорид.

Системо- органична класифика ция 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 инфекстации	Инфекция NOS*, включително		Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis</i>	Сепсис	Атипична първична пневмония	



	опортюнистич- на инфекция (напр. херпес зостер, цитомегало- вирус, хепатит В)		<i>jirovecii</i>			
Неоплазми – доброкачест- вени, злокачестве- ни, неопределен и (вкл. кисти и полипи)		Синдром на туморен лизис	Миело- диспластичен синдром, остра миелоидна левкемия			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения NOS*, тромбоцито- пения, лимфопения	Кръвоизлив, анемия, неутропения	Панцитопе- ния	Костно- мозъчна недостатъч- ност	Хемолиза	
Нарушения на имунната система		Свърхчувстви- телност NOS*		Анафилак- тична реакция, анафилак- тоидна реакция	Анафилак- тичен шок	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, замаяност		Сомнолент- ност, афония	Дисгеузия, парестезия, периферна сензорна невропатия, антихоли- нергичен синдром, неврологич- ни нарушения, атаксия, енцефалит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна дисфункция, като палпитации, ангина пекторис, аритмия	Перикарден излив, инфаркт на миокарда, сърдечна недоста- тъчност		Тахикардия	Предсърдно мъждене
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония		Остра циркулаторна недостатъч- ност	Флебит	
Респираторн и, гръдни и медиастинал		Белодробна дисфункция			Белодробна фиброза	Пневмония, пулмонална алвеоларна



ни нарушения						хеморагия
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане	Диария, запек, стоматит			Хеморагичен езофагит, стомашно-чревен кръвоизлив	
Хепатобилиарни нарушения						Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, Нарушения на кожата NOS*, уртикария		Еритема, дерматит, пруритус, макулопапуларен обрив, хиперхидроза		Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		Аменорея			Стерилитет	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците, умора, пирексия	Болка, втрисане, дехидратация, анорексия			Поли-органна недостатъчност	
Изследвания	Понижаване на хемоглобина, повишение на креатинина, повишение на уреята	Повишение на АСАТ, повишения на АЛАТ, повишение на алкална фосфатаза, повишение на билирубин, хипокалиемия				



*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 туморен лизис и анафилаксия.

Рискът от миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия е повишен при пациенти, лекувани с алкилиращи лекарства (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:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

След приложение на 30-минутна инфузия на Бендамустин Сандоз 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 бендамустинов хидрохлорид 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.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот. 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

Механизъм на действие

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 нейния синтез и възстановяване.

Фармакодинамични ефекти

Противотуморният ефект на бендамустиновия хидрохлорид се демонстрира от няколко проучвания на различни клетъчни линии от човешки тумори (карцином на млечната жлеза, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, яйчников карцином и др.).



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 с различни механизми на резистентност или тя е много ниска, което поне отчасти се дължи на относително персистиращо взаимодействие с ДНК. При клинични проучвания е демонстрирано, че няма пълна кръстосана резистентност на бендамустин с антрациклини, алкилиращи средства или ритуксимаб. Броят оценени пациенти, обаче, е малък.

Клинична ефикасност и безопасност

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 със степен В или С по *Binet*, които се нуждаят от лечение. Лечението от първи избор с бендамустинов хидрохлорид в доза 100 mg/m² интравенозно на ден 1 и ден 2 (BEN) се сравнява с лечение с хлорамбуцил в доза 0,8mg/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% пълен (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). Поносимостта и в двете рамена на лечение е съответствала на установения профил на безопасност на дадените лекарства със значително по-големи намалявания на дозата в BP рамото. Дозата бендамустинов хидрохлорид е 150 mg/m^2 интравенозно на ден 1 и ден 2, или мелфалан 15 mg/m^2 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 BP е по-дълга отколкото при пациентите на MP (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 BP и 9 месеца за лечението с MP. Продължителността на ремисия е 18 месеца за лечението с BP и 12 месеца за лечението с MP. Разликата в общата преживяемост не е значима (35 месеца за BP спрямо 33 месеца за MP). 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 BP.

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 (steady-state), 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 клирънса 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 и 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} , $t_{1/2\beta}$, 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 наблюдавана 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, и 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 имunosупресия 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

Инфузионен разтвор

След разтваряне и разреждане, химическа и физическа стабилност е демонстрирана за 3,5 часа при температура 25°C / 60% относителна влажност (RH) и 2 дни при температура 2°C до 8°C 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 на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тип I кафяв стъклен флакон 25 ml с бромобутилова каучукова запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка, със или без пластмасов предпазител (слийвинг). Слийвингът не влиза в контакт с лекарствения продукт и осигурява допълнителна защита при транспортиране, което повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Тип I кафяв стъклен флакон 50 ml с бромобутилова каучукова запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка, със или без пластмасов предпазител (слийвинг). Слийвингът не влиза в контакт с лекарствения продукт и осигурява допълнителна защита при транспортиране, което повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Видове опаковки

1, 5, 10 и 20 флакони с 25 mg бендамустинов хидрохлорид.

1 и 5 флакони със 100 mg бендамустинов хидрохлорид.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с бендамустинов хидрохлорид 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 плодове (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

Прахът трябва да се разтвори незабавно след отваряне на флакона.

Разтворете всеки флакон Бендамустин Сандоз, съдържащ 25 mg бендамустинов хидрохлорид в 10 ml вода за инжекции през разклащане

Разтворете всеки флакон Бендамустин Сандоз, съдържащ 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 разрежете общата препоръчана доза Бендамустин Сандоз с 0,9% разтвор на NaCl до достигане на окончателен обем от около 500 ml.

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

3. Въвеждане

Разтворът се въвежда чрез интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути. Флаконите са предназначени само за еднократна употреба.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190061

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

Дата на първо разрешаване: 27.03.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2021

