

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бендамустин Акорд 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор
Bendamustine Accord 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*).

1 ml концентрат съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид (*bendamustine hydrochloride*), като бендамустинов хидрохлорид монохидрат (*as bendamustine hydrochloride monohydrate*), когато се разтвори съгласно указанията в 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 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, поне 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, поне



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 серумния 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 е необходима корекция на дозата. Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане е ограничен.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бендамустиновия хидрохлорид при деца все още не са установени. По настоящем налични 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

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

Вливането трябва да се извършва под наблюдението на лекар с квалификация и опит в използването на химиотерапевтични средства.

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

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

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 препоръчва 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 инструкции относно разреждането и разтварянето на лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Периода 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 $< 3\ 000/\text{микролитър}$ или $< 75\ 000/\text{микролитър}$, съответно)
Голяма 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 свързана с лечението 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 $> 4\ 000/\text{микролитър}$ или $> 100\ 000/\text{микролитър}$, съответно.

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 обинутузумаб. Лечението с бендамустинов хидрохлорид може да причини продължителна лимфоцитопения ($< 600/\mu\text{l}$) и нисък брой ($< 200/\mu\text{l}$) на CD4-положителните Т-клетки (Т-хелперни клетки) за поне 7-9 месеца след приключване на лечението. Лимфоцитопенията и намаляването на CD4-положителните Т-клетки са по-изразени, когато бендамустин се комбинира с ретуксимаб.

Пациентите с лимфопения и нисък брой на CD4-положителните Т-клетки са по-податливи към (опортюнистични) инфекции след лечение с бендамустинов хидрохлорид. В случай на нисък брой на CD4-положителните Т-клетки ($< 200/\mu\text{l}$), 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.

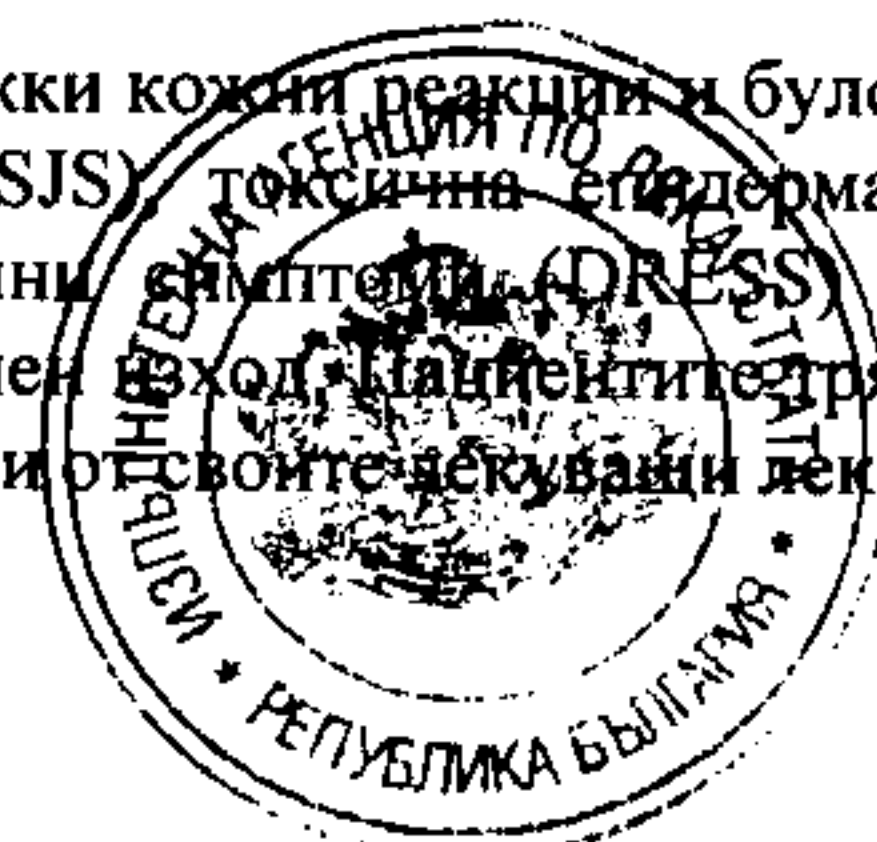
Да се има предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с новооткрити или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Ако има съмнение за ПМЛ, трябва да се предприемат подходящи диагностични оценки и лечението да се преустанови, докато ПМЛ не бъде изключена.

Реактивация на хепатит В

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 множество кожни реакции. Те са 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 събития възникват след приложението на бендамустинов хидрохлорид в комбинация с други противоракови средства, така че не може да се посочи дали е налице категорична връзка. 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 бендамустин трябва да се отмени или да се преустанови. При тежки кожни реакции, за които се подозира, 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 концентрацията на калий в кръвта при пациенти със сърдечни нарушения трябва да се проследява внимателно и при стойности на $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ трябва да се назначи добавка, съдържаща калий 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 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 (TLS), свързан с лечението с бендамустин. Обикновено той настъпва до 48 часа след прилагане на първата доза бендамустин и без намеса може да доведе до остра бъбречна недостатъчност и смърт. Превантивните мерки са адекватна хидратация и внимателно проследяване на биохимичните показатели на кръвта, особено на стойностите на калий и на пикочна киселина, и трябва да се има предвид употребата на хипоуремични продукти (алопуринол и разбуриказа) преди лечението. При едновременното приложение на бендамустин и алопуринол, се съобщава за няколко случая на синдром на Стивънс-Джонсън 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 алергични реакции от по-тежка степен, лекарственият продукт обикновено не се прилага повторно.

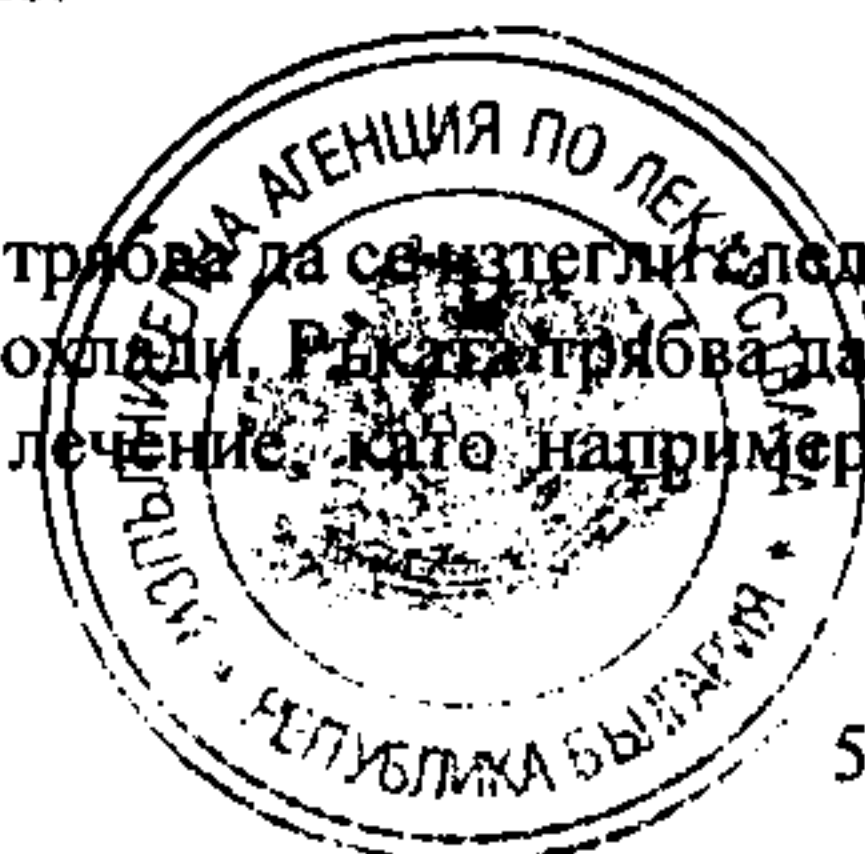
Контрацепция

Бендамустинов хидрохлорид е тератогенен и мутагенен.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението. Преди началото на лечението с бендамустинов хидрохлорид, пациентите от мъжки пол трябва да потърсят консултация относно съхранението 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. Ракът трябва да се повдигне. Няма определена 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 бендамустин с миелосупресивни средства, ефектът на бендамустин 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 бендамустин.

Комбинирането на бендамустин с циклоспорин или такролимус може да доведе до ексцесивна имуносупресия 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 взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на бендамустин при бременни жени. В неклинични проучвания бендамустинов хидрохлорид е ембрио-/фетолетален, тератогенен и генотоксичен (вж. точка 5.3). Бендамустин не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

Майката трябва да бъдат информирани относно риска за плода. Ако лечението с бендамустин 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.

Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да се съветват да избягват забременяване по време на лечението и най-малко 6 месеца след последната доза. Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да се съветват да използват ефективна контрацепция по време на лечението с бендамустин и най-малко 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

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

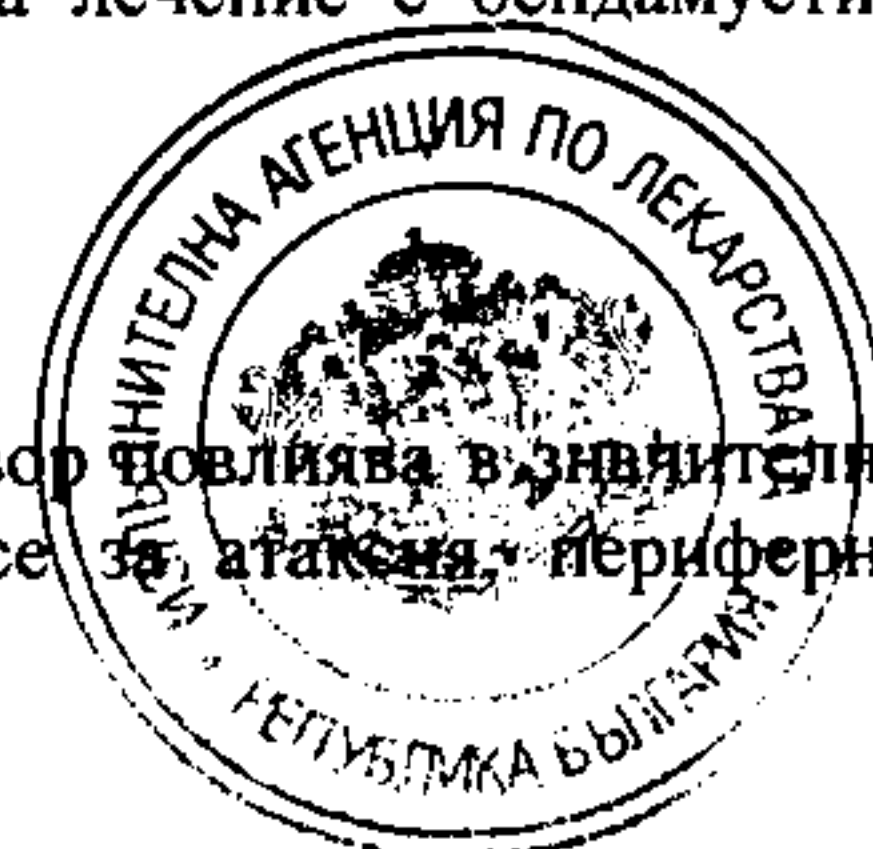
Мъжете, лекувани с бендамустин, се съветват да съхранят сперма преди лечението, поради възможността от необратимо безплодие причинена от лечението с бендамустин (вж. точка 4.4).

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бендамустин Акорд 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за атака на периферна



невропатия и сомнолентност (вж. точка 4.8) по време на лечението с Бендамустин Акорд 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако получат такива симптоми, трябва 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.

Таблица 1 Нежелани реакции при пациенти, лекувани с бендамустинов хидрохлорид

Системо- органен клас по MedDRA	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥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, включител- но опортюнис- тични инфекции (напр. херпес зостер, цитомегало- вирус, хепатит В)		Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Сепсис	Атипична първична пневмония	
Неоплазми- доброкачестве- ни и злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		Синдром на туморно разпадане	Миелодис- пластичен синдром, остра миелоидна левкемия			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения NOS, тромбоцито- пения, лимфопения	Кръвоизлив, анемия, неутропения	Панцитопения	Костномозъч- на недостатъч- ност	Хемолиза	
Нарушения на имунната система		Свръхчувст- вителност NOS		Анафилактич- на реакция, анафилакто- идна реакция	Анафилакти- чен шок	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, замаяност		Сънливост, афония	Дисгеузия, парестезия, периферна сензорна невропатия, антихоли- нергичен синдром, хро- нологични	



					нарушения, атаксия, енцефалит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна дисфункция, като палпитации, стенокардия, аритмия	Перикарден излив, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъч- ност		Тахикардия,	Предсърдно мъждене
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония		Остра циркулаторна недостатъч- ност	Флебит	
Респираторни, гърдни 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		Алоpecia, кожни нарушения NOS*, уртикария		Еритема, дерматит, пруритус, макуло- папулозен обрив, хиперхидроза		Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на репродуктив- ната система и гърдата		Аменорея			Стерилитет	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Бъбречна недостатъчност, нефрогенен диабет инсипидус
Хепатобилиарни нарушения						Чернодробна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците, умора, пирексия	Болка, втрисане, дехидратация, анорексия			Полиорганна недостатъч- ност	
Изследвания	Намаляване на хемоглобина, увеличение на креатинина, увеличение на уреята	Увеличение на AST, увеличение на ALT, увеличение на алкалната фосфатаза, увеличение на билирубина, хипокалиемия				



NOS - неопределени (not otherwise specified)
(* = комбинирана терапия с ритуксимаб)

Описание на избрани нежелани реакции

Има отделни съобщения за некроза след случайно екстравазално приложение и на токсична епидермална некролиза, 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 националната система за съобщаване:

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 бендамустин веднъж на всеки 3 седмици максималната поносима доза (MTD) е 280 mg/m^2 . 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 бендамустин в ден 1 и 2 на всеки 3 седмици е установено, че MTD е 180 mg/m^2 . Дозолимитираща токсичност е 4-та степен тромбоцитопения. При тази схема сърдечната токсичност не е дозолимитираща.

Мерки за противодействие

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.

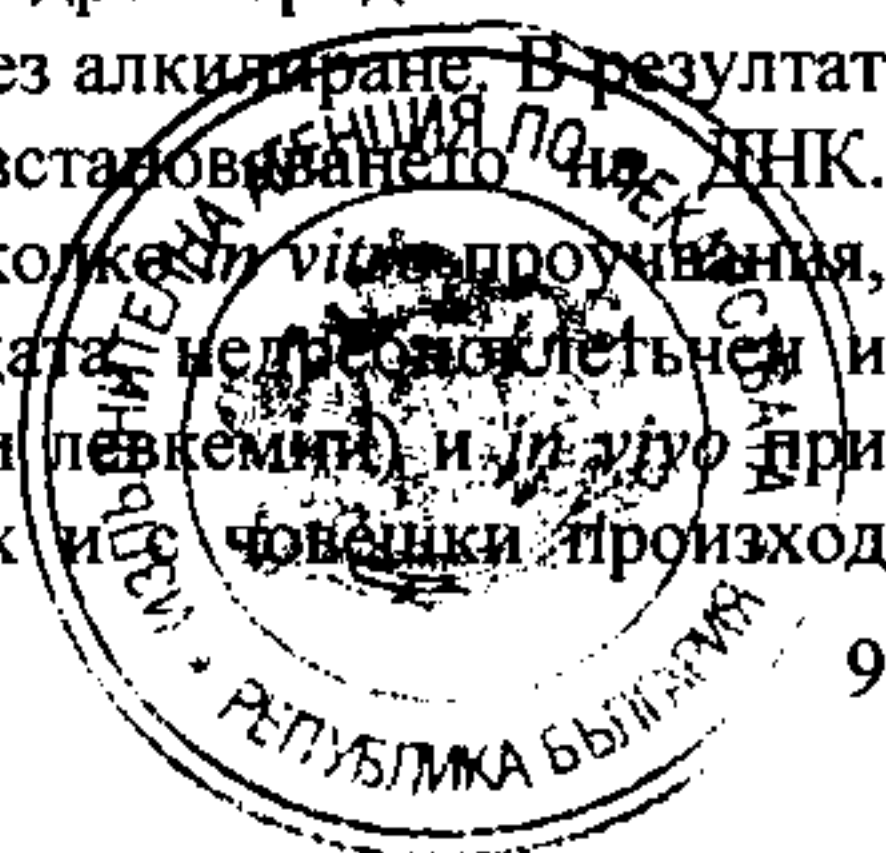
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични 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 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. Противотуморният ефект на бендамустинов хидрохлорид е доказан в няколко *in vitro* проучвания, проведени с различни човешки туморни клетъчни линии (рак на гърдата, дребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, карцином на яйчника и различни левкемии) и *in vivo* при различни експериментални туморни модели с тумори на мишка, плъх и човешки произход.



(меланом, карцином на млечната жлеза, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен карцином).

Бендамустинов хидрохлорид е показал профил на активност в човешки туморни клетъчни линии, 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 била 19 месеца за лечението с BEN и 6 месеца за лечението с CLB ($p < 0,0001$). При оценката на безопасността и в двете рамена на лечение не са наблюдавани неочаквани по естество и честота нежелани лекарствени реакции. Дозата на BEN е понижена при 34% от пациентите. Лечението с BEN е преустановено при 3,9% от пациентите, поради алергични реакции.

Индолентен нехочкинов лимфом

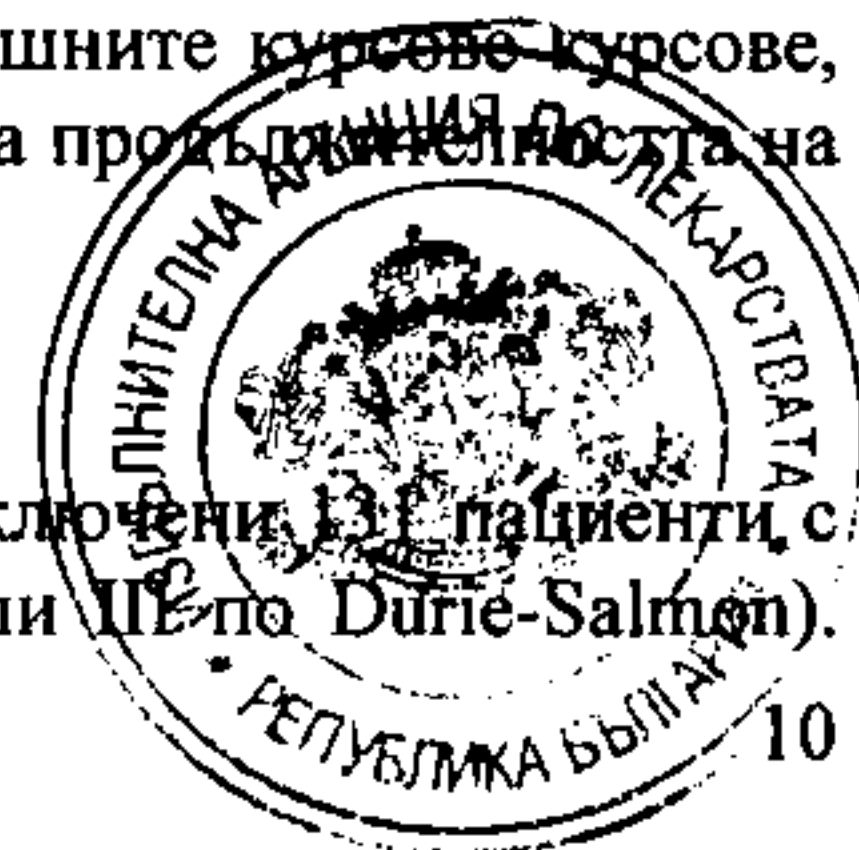
Показанието за лечение на индолентен нехочкинов лимфом се подкрепя от две неконтролирани проучвания фаза II.

В основното проспективно, многоцентрово, открито проучване 100 пациенти с индолентни В-клетъчни нехочкинови 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 прогрес 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% пълн (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 нехочкинови 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 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 в двете терапевтични рамена е в съответствие с известния профил на безопасност на съответните лекарствени продукти със значително по-голямо намаляване на дозата в ВР рамото. Дозата бендамустинов хидрохлорид е 150 mg/m^2 интравенозно на ден 1 и 2 или мелфалан 15 mg/m^2 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/m^2 повърхност при 12 пациенти е 28,2 минути.

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

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 P450 (CYP) 1A2 изоензима. Другият основен път за метаболизъм на бендамустин е конюгацията 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 $639,4 \text{ ml/min}$. 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-дезметил бендамустин. Чрез жлъчката се елиминират предимно полярни метаболити.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс $> 10 \text{ ml/min}$, 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, $t_{1/2\beta}$, обема на разпределение и клирънса.

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 мукозата и и кръвоизливи в стомашно-чревния тракт. Микроскопските изследвания показват промени на лимфната тъкан, характерни за имуносупресия и тубулни промени в 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

3 години.

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 температура 25°C и за два дни при температура от 2°C до 8°C, в полиетиленови сакове.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, съхранението и условията преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тъмнокافяви стъклени флакони тип I от 10 ml и 50 ml, с бромбутилова гумена запушалка и алуминева обкатка с отчупващо се капаче.

Флаконите от 10 ml съдържат 25 mg бендамустинов хидрохлорид и се предлагат в опаковки от 1 и 20 флакона.

Флаконите от 50 ml съдържат 100 mg бендамустинов хидрохлорид и се предлагат в опаковки от 1 и 5 флакона.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с бендамустин, 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 разреди 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 Бендамустин Акорд 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор, съдържащ 25 mg бендамустинов хидрохлорид в 10 ml вода за инжекции чрез разклащане;

Разтворете всеки флакон Бендамустин Акорд 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор, 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

Веднага след получаване на бистър разтвор (обикновено след 5-10 минути), разредете веднага общата препоръчителна доза Бендамустин Акорд 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 Акорд 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.

3. Приложение

Разтворът се прилага 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160007

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

Дата на първо разрешаване: 07.01.2016 г.

Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2024 г.

