

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бендамустин Майлен 2,5 mg/ml прах за концентрат за инфузионен разтвор
Bendamustine Mylan 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

25 mg:

Един флакон съдържа 25 mg бендамустинов хидрохлорид (bendamustine hydrochloride), като бендамустинов хидрохлорид монохидрат (bendamustine hydrochloride monohydrate).

100 mg:

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

Един ml от концентрата съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид (като бендамустинов хидрохлорид монохидрат), когато се разтваря, както е описано в 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.

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 схема съдържаща 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

100 mg/m² телесна повърхност бендамустинов хидрохлорид, на дни 1 и 2; на всеки 28 дни, за общо 6 пъти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160265
Разрешение №	26/МА/СР - 56459
Одобрение №	29.10.2021



Монотерапия на индолентен неходжкинов лимфом, резистентен на ритуксимаб

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

Мултиплен миелом

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

Увреждане на черния дроб

Въз основа на фармакокинетичните данни, при пациенти с увреждане на черния дроб в лека степен (стойности на билирубин в серума < 1,2 mg/dl) не е необходима корекция на дозата. При пациенти с увреждане на черния дроб в умерена степен (стойности на билирубин в серума 1,2-3,0 mg/dl) се препоръчва намаляване на дозата с 30%.

Няма налични данни при пациенти с увреждане на черния дроб в тежка степен (стойности на билирубин в серума > 3,0 mg/dl) (вж. точка 4.3).

Увреждане на бъбреците

Въз основа на фармакокинетичните данни, при пациенти с креатининов клирънс от > 10 ml/min не е необходима корекция на дозата. Опитът при пациенти с увреждане на бъбреците в тежка степен 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 прекратено.

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 някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

По време на кърмене.

Увреждане на черния дроб в тежка степен (стойности на билирубин в серума $> 3,0 \text{ mg/dl}$)

Жълтеница.

Тежка супресия на костния мозък и тежки промени в кръвната картина (спадане на броя на левкоцитите и/или тромбоцитите до $< 3\,000/\mu\text{l}$ или $< 75\,000/\mu\text{l}$, съответно).

Сериозна хирургична интервенция по-малко от 30 дни преди началото на лечението.

Инфекции, особено свързани с левкопения.

Ваксинация срещу жълта треска.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

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

Инфекции

Наблюдавани са сериозни и летални инфекции с бендамустинов хидрохлорид, включително бактериални (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 обинутузамаб. 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 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*. 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.

Немеланомен рак на кожата

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



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 обрив. 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 те 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 бендамустинов хидрохлорид трябва да бъде прекратено или отложено. При тежки кожни реакции, за които се подозира връзка с бендамустинов хидрохлорид, лечението трябва да се преустанови.

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 туморно разпадане

При пациенти, включени в клинични изпитвания, се съобщава за синдром на туморно разпадане (TLS), свързано с лечението с бендамустинов хидрохлорид. Обикновено настъпва до 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, главоболие, обрив и обрив. В редки случаи се наблюдават тежки анафилактични и анафилактични реакции. След



първия цикъл на лечение, а пациентите трябва да бъдат питани за симптоми, предполагащи инфузионни реакции. При пациенти, които преди са имали инфузионни реакции, трябва да се обмисли прилагането на мерки за предотвратяване на тежки 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 по-лоша степен алергични реакции, 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 зачеват деца по време на лечението и до 6 месеца след него. Преди началото на лечението с бендамустинов хидрохлорид те трябва да потърсят консултация относно консервация на сперма, поради възможно настъпване на трайно безплодие.

Екстравазация

Екстравазалното инжектиране трябва да се преустанови незабавно. Иглата трябва да се изтегли след кратка аспирация, след което засегнатият участък от тъканта трябва да се охлади. Ръката трябва да се повдигне. Няма ясна 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 Майлен с миелосупресивни лекарства, ефектът върху костния мозък на Бендамустин Майлен и/или на едновременно приложените лекарствени продукти може да се засили. Всяко лечение, което влошава общото състояние на пациента или уврежда функцията на костния мозък може да засили токсичността на Бендамустин Майлен.

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

Цитостатиците може 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 в следствие 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 и циметидин.

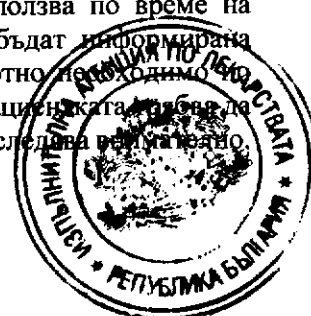
Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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



Фертилитет

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

На мъже, лекувани с Бендамустин Майлен, се препоръчва да не зачеват деца по време на лечението и до 6 месеца след неговото прекратяване. Преди началото на лечението трябва да се потърси консултация относно консервация на сперма, тъй като е възможно да настъпи необратим стерилитет в следствие на лечението с Бендамустин Майлен.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при пациенти лекувани с бендамустинов хидрохлорид

Системо-органна класификация 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 (не може да бъде определена от наличните данни)
Инфекции и инфестации	Инфекции NOS*, включително опортюнистични инфекции (напр. херпес зостер, цитомегаловирус, хепатит В)		Пневмония причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Сепсис	Атипична първична пневмония	



Системо- органична класификация 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 (не може да бъде определена от налич- ните данни)
Неоплазми - доброкачестве- ни, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Синдром на туморното разпадане	Миелодис- пластичен синдром, Остра миелоидна левкемия			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения NOS*, Тромбоцитопения, Лимфопения	Кръвоизлив, Анемия, Неутро- пения	Пан- цитопения	Костно- мозъчна недоста- тъчност	Хемолиза	
Нарушения на имунната система		Свръхчув- ствителност NOS*		Анафилак- тична реакция, Анафилак- тоидна реакция	Анафилак- тичен шок	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние, Замаяност		Сомнолент- ност, Афония	Дисгеусия, Парестезия, Периферна сензорна невропатия, Анти- холинергиче- н синдром, Невроло- гични нарушения, Атаксия, Енцефалит	
Сърдечни нарушения		Сърдечна дисфункция , като палпитации, ангина пекторис Аритмия	Перикар- ден излив, Инфаркт на миокарда, Сърдечна недоста- тъчност		Тахикардия,	Предсърдно мъждене
Съдови нарушения		Хипотония, Хипертония		Остра циркулатор- на недостатъч- ност	Флебит	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Белодробна дисфункция			Белодробна фиброза	Пневмония, Белодробна алвеоларна хеморагия



Системо- органична класификация 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 (не може да бъде определена от налич- ните данни)
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, Повръщане	Диария, Запек, Стоматит			Хеморагиче н езофагит, Стомашно- чревен кръвоизлив	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, Нарушения на кожата NOS*, Уртикария		Еритема, Дерматит, Пруритус, Макулопа- пуларен обрив, Хипер- хидроза		Синдром на Stevens- Johnson, Токсична Епидермална Некролиза (TEN), Лекарствена Реакция с Еозинофилия и Системни Симптоми (DRESS)*
Нарушения на репродуктивна та система и гърдата		Аменорея			Стерилитет	
Хепатобилиар- ни нарушения						Чернодробна недоста- тъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците, Умора, Пирексия	Болка, Втрисане, Дехидра- тация, Анорексия			Поли- органна недоста- тъчност	
Изследвания	Понижаване на хемоглобина, Повишение на креатинина, Повишение на уреята	Повишение на АСАТ, Повишение на АЛАТ, Повишение на алкална фосфатаза, Повишение на билирубин, Хипо- калиемия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Бъбречна недоста- тъчност

NOS = Не е посочено друго

(* = комбинирана терапия с ритуксимаб)



Описание на избрани нежелани реакции

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

Рискът от миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия е повишен при пациенти лекувани с алкилиращи 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, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

След приложение на бендамустинов хидрохлорид като инфузия, в продължение на 30 min, веднъж на всеки 3 седмици, максималната поносима доза (МПД) е била 280 mg/m². Наблюдавани са сърдечни инциденти от степен 2 по ОКТ, които съответстват на настъпилите исхемични ЕКГ промени и се считат за дозолимитиращи.

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

Лечение

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

Бендамустинов хидрохлорид и неговите метаболити се диализират в малка степен.

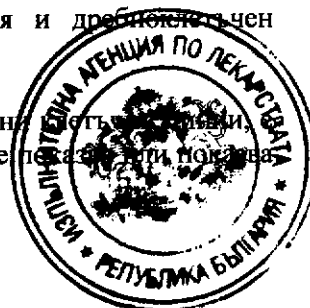
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Бендамустинов хидрохлорид е алкилиращо антитуморно лекарство с единствено по рода си действие. Антинеопластичният и цитотоксичен ефект на бендамустинов хидрохлорид се основават главно на кръстосано свързване на единични и двойни вери на ДНК чрез алкилиране. В резултат на това се нарушават матричната функция, както и синтеза и възстановяването на ДНК. Антитуморният ефект на бендамустинов хидрохлорид е доказан в няколко *in vitro* изследвания, проведени с различни човешки туморни клетъчни линии (рак на гърдата, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, карцином на яйчника и различни левкемии) и *in vivo*, при различни експериментални туморни модели с тумори на мишка, плъх и с човешки произход (меланом, карцином на млечната жлеза, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен карцином).

Профилът на действие на бендамустинов хидрохлорид в човешки туморни клетки е различен от този на други алкилиращи лекарства. Активното вещество не



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 показано, че няма пълна кръстосана резистентност между бендамустин с антрациклини, алкилиращи лекарства 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 групи. За профилактика на синдрома на туморно разпадане пациентите са получавали апопуринол.

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, <0,0001 при последното проследяване). Разликата в общата преживяемост не е статистически значима (медиана не се достига). Медианата на продължителността на ремисия при лечението с BEN е 19 месеца и 6 месеца при лечението с CLB (p <0,0001). При оценка на безопасността в двете групи на лечение не са наблюдавани неочаквани нежелани лекарствени реакции по естество и честота. Дозата на BEN е понижена при 34% от пациентите. Лечението с BEN е преустановено при 3,9% от пациентите, поради алергични реакции.

Индолентен неходжкинов лимфом

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

В основното проспективно, многоцентрово, открито проучване, 100 пациенти с индолентни В-клетъчни неходжкинови лимфоми, резистентни 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 била 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 била 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 неходжкинови лимфоми, резистентни 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 била 3. Медианата на броя на предишните курсове, съдържащи ритуксимаб е била 2. Общият клиничен отговор е бил 76%, с медиана на продължителността на отговора от 5 месеца (25,43,1] седмици).

Мултиплен миелом

В проспективно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване са включени 133 пациенти с авансирал мултиплен миелом (с прогресия на заболяването стадий II или III по *Sturm-Salmon*).



Лечението от първа линия с бендамустинов хидрохлорид в комбинация с преднизон (ВР) е сравнено с лечението с мелфалан и преднизон (МР). Поносимостта и в двете рамена на лечение е съответствала на установения профил на безопасност на дадените лекарства със значително по-големи намалявания на дозата в ВР рамото. Дозата бендамустинов хидрохлорид е била 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.

Пациентите, 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 групи на лечение е в съответствие с установения профила на безопасност на съответните лекарствени продукти, със значително по-голямо понижаване на дозата в групата на ВР.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

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

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

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

Биотрансформация

Основният път за метаболизма на бендамустин е хидролизата до монохидрокси- и дихидрокси-бендамустин. Образуването 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 конюгация с глутатион.

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

Елиминиране

Средният общ клирънс след интравенозна инфузия на 120 mg/m^2 телесна повърхност в продължение на 30 минути при 12 пациенти е 639,4 ml/min. Около 20% от приложената доза се открива в урината в рамките на 24 часа. Количествата, екскретирани в урината са в реда: монохидрокси-бендамустин > бендамустин > дихидрокси-бендамустин > окислен метаболит > N-дезметил бендамустин. Чрез жлъчката се елиминират предимно полярни метаболити.

Увреждане на черния дроб

При пациенти с 30-70% туморна инфестация на черния дроб и увреждане на черния дроб в лека степен (билирубин в серума $<1,2 \text{ mg/dl}$) фармакокинетиката не се променя. Няма статистически значима разлика спрямо пациентите с нормална функция на черния дроб и бъбреците 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 билирубина в серума.

Увреждане на бъбреците

При пациенти с креатининов клирънс $>10 \text{ ml/min}$, включително пациенти на диализа, не се наблюдава статистически значима разлика спрямо пациентите с нормална функция на черния дроб и бъбреците 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 стойности на експозиция, подобни на стойностите на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

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

Проучванията при животни показват, че бендамустин е ембриотоксичен и тератогенен. Бендамустин индуцира хромозомни аберации и е мутагенен както *in vivo*, така и *in vitro*. При продължителни проучвания върху женски мишки бендамустин е канцерогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 3 години.

Прахът трябва да се разтвори веднага след отваряне на флакона.

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

Инфузионен разтвор

След разтваряне и разреждане, химическа и физическа стабилност са доказани за 3,5 часа при температура 25°C и относителна влажност 60%, и за 48 часа при температура от 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

Неотворен: Да не се съхранява при температура над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, 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

25 mg:

Стъклени, тип I, кафяви флакони от 20 ml, със запушалка от бромбутилов каучук и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

100 mg:

Стъклени, тип I, кафяви флакони от 50 ml, със запушалка от бромбутилов каучук и алуминиева обкатка с отчупваща се капачка.

25 mg:

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

100 mg:

Флаконите от 50 ml съдържат 100 mg бендамустинов хидрохлорид и се предлагат в опаковки от 1, 5, 10 и 20 флакона.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа с Бендамустин Майлен, трябва да се избягва вдишване, контакт с кожата или контакт с лигавиците (да се носят ръкавици и защитно облекло!). Контаминираниите 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 покритие за еднократна употреба. Бременни жени от медицинския персонал не трябва да работят с цитостатици.

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

1. Разтваряне

25 mg:

Разтворете всеки флакон Бендамустин Майлен, съдържащ 25 mg бендамустинов хидрохлорид, в 10 ml вода за инжекции чрез разклащане;

100 mg:

Разтворете всеки флакон Бендамустин Майлен, съдържащ 100 mg бендамустинов хидрохлорид, в 40 ml вода за инжекции чрез разклащане.

Разтвореният концентрат съдържа 2,5 mg бендамустинов хидрохлорид в ml разтвор, бистър безцветен до леко жълт разтвор.

2. Разреждане



Веднага след получаване на бистър разтвор (обикновено след 5-10 минути), разредете общата препоръчителна доза Бендамустин Майлен с 0,9% разтвор на натриев хлорид до краен обем от около 500 ml.

Бендамустин Майлен 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin,
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20160265

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

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2016 г.

Дата на последно подновяване: 21 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

