



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Bendamustine Onkogen

**2.5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való
koncentrátumhoz**

(bendamusztin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Onkogen Kft.

Kelt: 2015. május 18.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag	12
II.3 Gyógyszerkészítmény	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	15
III.2 Farmakológia	15
III.3 Farmakokinetika	15
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végso következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	21
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Bendamustine Onkogen 2.5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft.

A készítmény hatóanyaga a bendamuszтин- hidroklorid. 1 injekciós ampulla 25 mg vagy 100 mg bendamuszтин- hidrokloridot tartalmaz (bendamuszтин- hidroklorid monohidrát formájában).

Feloldást követően 1 ml koncentrátum 2,5 mg bendamuszтин- hidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevő: mannit.

Fehér vagy csaknem fehér, liofilizált por, I. típusú, 20 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 26 ml térfogató) injekciós üvegben vagy 50 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 60 ml térfogató) borostyánsárga injekciós üvegben, gumidugóval és műanyag védőlappal ellátva és alumínium-kupakkal lezárva. Az injekciós üvegek védőcsomagolásban kerülnek forgalomba.

A Bendamustine Onkogen bizonyos típusú daganatok kezelésére alkalmazható (ún. citotoxikus) gyógyszer. Alkalmazható önmagában (monoterápiában) vagy más gyógyszerekkel kombinációban az alábbi típusú daganatos betegségekben:

- krónikus limfocitás leukémiában (fehérvérsejtek bizonyos típusú daganatos betegsége) olyan betegek esetében, akiknél a fludarabinnal kombinált kemoterápia nem megfelelő;
- non-Hodgkin-limfómában (a nyirokszövetek bizonyos típusú daganatos betegsége), olyan betegek esetében, akik nem vagy csak rövid ideig reagáltak a megelőző rituximab kezelésre;
- mieloma multiplex (a csontvelő bizonyos típusú daganatos betegsége) olyan eseteiben, amikor sem a nagy dózisu kemoterápia autológ őssejt-átültetéssel, sem a thalidomid-ot vagy a bortezomibot tartalmazó kezelés nem megfelelő.

Tudnivalók a Bendamustine Onkogen alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Bendamustine Onkogen annál

- aki allergiás a bendamuszтин- hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki szoptat;
- aki súlyos májműködési zavarban szenved (a májsejtek károsodása miatt);
- akinek a bőre vagy a szemfehérjéje sárgás, melyet a máj vagy a vérképző rendszer kóros eltérése okozhat (sárgaság);

- akinek csontvelő-működése súlyosan károsodott a (csontvelő depresszió) és a vérben a fehérvérsejtek és a vérlemezkék száma kórosan megváltozik (fehérvérsejt szám $<3000/\mu\text{l}$ és/vagy a trombociták (vérlemezkék) száma $<75.000/\mu\text{l}$);
- aki nagyobb műtéti beavatkozáson esett át kevesebb, mint 30 nappal a kezelés megkezdése előtt;
- akinél fertőzés áll fenn, különösen, ha azt fehérvérsejtszám-csökkenés kíséri (leukocitopénia);
- aki egyidejűleg sárgaláz elleni oltásban részesült.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bendamustine Onkogen alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek csontvelőműködés-elégtelensége miatt a vérsejt-képzése károsodott, ugyanis a Bendamustine Onkogen-kezelés megkezdése előtt a fehérvérsejt- és trombocita-számát ellenőrizni kell, ugyancsak minden soron következő kezelési ciklus előtt és a kezelési ciklusok között is;
- akinél fertőzés lép fel. Vegye fel a kapcsolatot orvosával, ha fertőzés jeleit észleli, mint például a láz vagy légzőszervi tünetek;
- akinél a Bendamustine Onkogen-nel történő kezelés során bőrreakciók jelentkeznek. A reakciók súlyossága fokozódhat;
- akinek szívbetegsége van (pl. szívroham, mellkasi fájdalom, súlyos szívritmuszavar);
- aki deréktáji fájdalmat érez, véres a vizelete vagy vizelete mennyiségének csökkenését tapasztalja. Amennyiben betegsége nagyon súlyos, szervezete nem lesz képes az elpusztított daganatsejtekből származó salakanyagától megszabadulni. Ez az ún. tumor-lízis szindróma, ami veseelégtelenséget és szívproblémákat idézhet elő a készítmény első adagjának alkalmazását követő 48 órán belül. A kezelőorvos tisztában van ezzel és ennek megelőzésére egyéb gyógyszereket adhat;
- akin súlyos allergiás vagy túlérzékenységi reakció jelentkezik. Figyeljen az első terápiás ciklust követően jelentkező allergiás reakciókra.

A Bendamustine Onkogen-nel történő kezelésben résztvevő férfiak számára nem javasolt a gyermeknemzés a kezelés időtartama alatt, valamint azt követően 6 hónapig. A kezelés megkezdése előtt tanácsot kell kérni a sperma tárolásának lehetőségeiről, a maradandó meddőség kialakulásának esélye miatt.

Az erek körüli szövetekbe véletlenül adott injekciót (extravasalis injekció) azonnal le kell állítani. A tűt egy rövid visszaszívást követően ki kell húzni. Ezután az érintett terület szövetét hűteni kell és a kart fel kell emelni. Egyéb kezelések előnye (mint pl. a kortikoszteroidok alkalmazása) nem egyértelmű.

Egyéb gyógyszerek és a Bendamustine Onkogen

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is.

Ha a Bendamustine Onkogen-t olyan gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák amelyek megakadályozzák a csontvelői vérképzést, a készítmény csontvelőt érintő hatásai felerősödhetnek.

Ha a Bendamustine Onkogen az immunválaszt módosító hatású gyógyszerekkel kombinálva kerül alkalmazásra, ez a hatás fokozódhat.

Citosztatikus gyógyszerek (daganatok kezelésére használt gyógyszerek) csökkenthetik az élő-vírus vakcináció hatásosságát, illetve növelik a fertőzés kockázatát az élő vakcinákkal történő védőoltást követően (pl. vírus vakcináció).

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Bendamustine Onkogen hatóanyaga, a bendamuszтин-hidroklorid genetikai károsodást okozhat, továbbá az állatkísérletek során fejlődési rendellenességeket idézett elő. A Bendamustine Onkogen nem alkalmazható a terhesség alatt, kivéve, ha azt a kezelőorvos egyértelműen javasolja.

A kezelés esetén orvosi konzultáció szükséges a magzatot érintő, a kezelés okozta potenciális mellékhatások kockázataival kapcsolatban, illetve genetikai tanácsadás is ajánlott.

A fogamzó képes korú nőknek fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Bendamustine Onkogen kezelést megelőzően és a kezelés során. Ha a bendamuszтин kezelés alatt terhesség következik be, azonnal tájékoztatni kell erről a kezelőorvost, és genetikai tanácsadásra kell menni.

A férfibeteg tartózkodjon a gyermeknemzéstől a Bendamustine Onkogen-kezelés ideje alatt és az azt követő 6 hónap során. A bendamuszтин kezelés terméketlenséget okozhat, ezért férfiak számára javasolt, hogy még a kezelés megkezdése előtt kérjenek tanácsot a lehetséges spermátörőlésről.

Bendamuszтин nem alkalmazható szoptatás alatt. Akinek a Bendamustine Onkogen-kezelése szükséges a szoptatás ideje alatt, annak abba kell hagynia a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek a gépjárművezetéshez és a gépek használatához szükséges képességet befolyásoló hatásokat ellenőrző vizsgálatokat. Ne vezessen, és ne kezeljen gépeket, aki olyan mellékhatásokat észlel, mint a szédülés, az álmoság, vagy a koordináció hiánya.

Hogyan kell alkalmazni a Bendamustine Onkogen-t?

A Bendamustine Onkogen 30-60 perces intravénás infúzióban, különféle dózisokban alkalmazandó, önmagában (monoterápia) vagy más gyógyszerekkel kombinálva.

Kezelési sémák:

Krónikus limfoid leukémia

100 mg bendamuszтин-hidroklorid testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján)	a kezelési cik- lus 1. és 2. napján
4 hét után a ciklus megismételendő legfeljebb 6 alkalommal	

Non-Hodgkin limfóma

120 mg bendamuszтин-hidroklorid testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján)	a kezelési cik- lus 1. és 2. napján
3 hét után a ciklus megismételendő legalább 6 alkalommal	

Myeloma multiplex

120-150 mg bendamuszтин-hidroklorid testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján)	a kezelési cik- lus 1. és 2. napján
60 mg prednison testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján) intravénásan vagy szájon át	a kezelési cik- lus 1- 4. nap- ján
4 hét után a ciklus megismételendő legalább 3 alkalommal	

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a vérkép alapján a fehérvérsejtszám (leukocita) 3000 sejt/ μ l alatti és/vagy a vérlemezkék száma 75.000 sejt/ μ l alá csökkent.

A kezelést abba kell hagyni, ha a vérkép alapján a fehérvérsejtszám (leukociták) 3000/ μ l alatti és / vagy a vérlemezkék száma 75.000/ μ l alá csökken.

A kezelés folytatható, ha a fehérvérsejtszám 4000/ μ l és vérlemezkeszám 100.000/ μ l fölé emelkedett.

Ezeket az értékeket az orvos rendszeres időközönként ellenőrizni fogja.

Májkárosodás, vesekárosodás

A májkárosodás mértékétől függően szükség lehet a dózis módosítására (mérsékelt májműködési zavar esetén 30%-kal). Nem szükséges az adag módosítása vesekárosodás esetén. A dózis módosításának szükségességéről a kezelőorvos dönt.

Az alkalmazás módja

A Bendamustine Onkogen-nel történő kezelést csak daganatterápiában jártas szakorvos végezheti. A kezelőorvos megállapítja a beteg számára megfelelő dózist és megteszi a szükséges óvintézkedéseket.

A kezelőorvos fogja beadni az előírásnak megfelelően elkészített infúziós oldatot. Az infúziós oldatot intravénásan adják be, 30-60 perc alatt.

A kezelés időtartama: általános szabályként nincs időbeli korlátozás a Bendamustine Onkogen-nel történő kezelés alkalmazásának időtartamára vonatkozóan. A kezelés időtartama a betegségtől és a kezelésre adott választól függ.

Ha a Bendamustine Onkogen adagolása nem történt meg a megfelelő időben, az orvos valószínűleg a szokásos adagolási rend szerint folytatja a kezelést.

A kezelőorvos dönthet arról is, hogy megszakítsa-e ezt a kezelést, vagy áttér-e egy másik készítményre.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Bendamustine Onkogen is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, aki az alábbi tünetek közül valamelyiket észleli: súlyos, azonnali allergiás reakció: viszketés és kiütések; az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata, emiatt neheztelt a nyelv vagy a légzés, vérnyomáscsökkenés miatti ájulás, sokk (anafilaxiás ill. anafilaktoid reakciók – ritkán jelentkeznek)

Az érpályán kívüli szövetek közé véletlenül adott injekció beadását követően nagyon ritkán szövetváltozásokat (elhalás) figyeltek meg. Az infúziós tű érpályán kívülre helyezésére égő érzés figyelmeztethet. Az ilyen módon történt beadás következményei fájdalmas és nehezen gyógyuló bőrsérülések lehetnek.

A Bendamustine Onkogen dózisát korlátozó mellékhatás a károsodott csontvelő-funkció, amely rendszerint normalizálódik a kezelést követően. A csökkent csontvelő funkció növeli a fertőzés kialakulásának kockázatát.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- alacsony fehérvérsejtszám (leukocytopenia),
- a vér hemoglobinn (vérfesték) szintjének csökkenése,
- alacsony vérlemezkesszám (thrombocytopenia),
- fertőzések,
- émelygés (hányinger),
- hányás,
- nyálkahártya-gyulladás,
- a vér kreatinin-szintjének növekedése,
- a vér karbamid-szintjének növekedése,
- láz,
- kimerültség (fáradtság).

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérzés (haemorrhagia),
- anyagcserezavar, melyet az elpusztult daganatos sejtekből a vérbe kiáramló anyagok idéznek elő,

- vörösvértestszám-csökkenés, ami sápadtaságot, gyengeséget vagy légszomjat idézhet elő (vérszegénység),
- az ún. neutrofil fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia),
- olyan túlérzékenységi reakciók, mint az allergiás bőrgyulladás (dermatitis) és a csalánkiütés (urticaria),
- a májenzim-szintek emelkedése (GOT/GPT),
- az alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése,
- emelkedett bilirubin (epefesték) szint,
- alacsony szérum-káliumszint,
- szív működési zavarok,
- szívritmuszavarok (arritmia),
- alacsony vagy magas vérnyomás (hipotenzió vagy hipertenzió),
- légzészavar,
- hasmenés,
- székrekedés,
- szájüregi fájdalom (szájnyálkahártya gyulladás - stomatitis),
- étvágytalanság,
- hajhullás,
- bőrelváltozások,
- elmaradt menstruáció (amenorrhoea),
- fájdalom,
- álmatlanság,
- hidegrázás,
- kiszáradás.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet): folyadékgyülem a szívburokban (a pericardialis térben felszaporodott folyadék).

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérmérgezés (szepszis),
- álmosság,
- a hangadási képesség elvesztése (afónia),
- akut keringési összeomlás,
- a bőr kivörösödése (eritéma),
- bőrgyulladás (dermatitis),
- viszketés (pruritus),
- bőrkiütés (foltos exanthema),
- nagymértékű izzadás (hyperhidrosis).

Nagyon ritka mellékhatások (10000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- primer atípusos tüdőgyulladás (pneumonia),
- a vörösvértestek összetöredezettsége,
- az érzés zavara,
- megváltozott érzékelés (paresztézia),
- rossz közérzet (gyengeség) és végtagfájdalom (perifériás neuropátia),
- az idegrendszer egyfajta betegsége (antikolinerg-szindróma)
- ideggyógyászati rendellenességek,
- koordináció hiánya (ataxia),
- agyvelőgyulladás (encefalitis),

- szapora szívverés (tachycardia),
- szívroham, mellkasi fájdalom (miokardiális infarktus),
- szívelégtelenség,
- visszérgyulladás (phlebitis),
- kóros szövet képződés a tüdőben (tüdőfibrózis),
- vérzéses nyelőcsőgyulladás,
- gyomor- vagy a bélvérzés,
- meddőség,
- több szerv elégtelen működése.

A bendamusztiin kezelést követően beszámoltak másodlagos tumorokról (mielodiszpláziás szindróma, AML: akut myeloid leukémia, hörgőcarcinoma), azonban az összefüggés a bendamusztiin alkalmazásával nem egyértelmű.

Néhány esetben súlyos bőrreakciókról (Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis) számoltak be. A bendamuszttinnal összefüggő kapcsolat ez esetben sem tisztázott.

Hogyan kell a Bendamustine Onkogen-t tárolni?

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudnivalók a felnyitást vagy az oldat elkészítését követő eltarthatóságról

A betegtájékoztató végén található útmutatás szerint elkészített oldatos infúzió 3,5 órán keresztül marad stabil-, polietilén zsákban, szobahőmérsékleten, 25 °C / 60% relatív páratartalom mellett; vagy egy napig 2-8 °C között hűtőszekrényben tárolva.

Mikrobiológiai okok miatt az oldatot rögtön fel kell használni.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Bendamustine Onkogen 2,5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. április 23-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be (hivatkozó, generikus beadvány).

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Onkogen Kft., Budapest.

A készítmény hatóanyaga a bendamusztin.

A készítmény javallatai:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- indolens non-Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknél, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz gyógyszerkészítmény bendamuszтин- hidrokloridot tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja: generikus, forgalomban lévő készítménnyel való egyenértékűségre hivatkozik. Ez a referens készítmény a Ribomustin/Levact por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH/Mundipharma, Németország).

A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

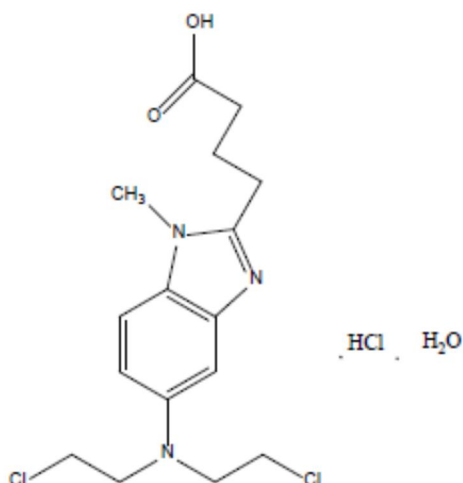
II.2 Hatóanyag

A bendamuszтин- hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): bendamuszтин- hidroklorid

Kémiai név: 4-[5-[Bisz(2-kloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il]bután-
sav hidroklorid (hidrát)

Szerkezet:



A bendamuszтин- hidroklorid fehér vagy csaknem fehér por, metanolban bőségesen, vízben kevéssé, kloroformban nem oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz, polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő követelményeket tartalmazza: külső megjelenés, oldhatóság, azonosítás, klorid-tartalom, oldat színe, oldat tisztasága, pH, víztartalom, szulfát hamu, szulfátok, mikrobiológiai tisztaság, hatóanyag-tartalom, szennyezők, maradékoldószerek, nehézfém-tartalom.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagot tartalmazza: mannit.

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, liofilizált por.

A segédanyag minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A gyógyszer csomagolása: I-es típusú, borostyánszínű, 20 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 26 ml térfogatú) injekciós üveg vagy 50 ml töltőtérfogató (karimáig töltve 60 ml térfogatú) injekciós üveg gumidugóval és műanyag védőlappal ellátott alumíniumkupakkal lezárva.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülménye: „A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa dobozában”.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány generikus, forgalomban lévő gyógyszerkészítménnyel való egyenértékűsége hivatkozik.

A bendamuszтин farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően nem volt szükséges további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyagra vonatkozóan a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez.

A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A bendamuszтин-hidroklorid egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkilálószer. Antineopláziás és citotoxikus hatása alapvetően az egyes és kettős DNS-szálak közötti, alkiláció révén létrehozott keresztkötéseken alapul. Ennek következtében károsodnak a DNS-mátrixfunkciók, a DNS-szintézis, valamint a hibajavítás. A bendamuszтин-hidroklorid tumor elleni hatását számos, különböző humán tumorsejt-vonallal (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőkarcinóma, ováriumkarcinóma és különböző leukaemiák) végzett *in vitro*, valamint egér-, patkány- és humán eredetű kísérleti tumormodellekkel (melanoma, emlőrák, sarcoma, lymphoma, leukaemia és kissejtes tüdőkarcinóma) lefolytatott *in vivo* vizsgálatban igazolták.

A bendamuszтин-hidroklorid a humán tumorsejt-vonalakban az egyéb alkiláló szerektől eltérő aktivitás-profilot mutatott. A hatóanyag a humán tumorsejt-vonalakban nem vagy nagyon kis-mértékű keresztrezisztenciát mutatott a különböző rezisztencia mechanizmusok révén, ami – legalább részben – a viszonylag perzisztens DNS-interakciónak köszönhető.

III.3 Farmakokinetika

Patkányban a *per os* készítmények becsült biohasznosulása kb. 25%. Az intravénásan beadott bendamuszтин felszívódik, a vérben a biohasznosulás 100%. A maximális bendamuszтин-hidroklorid-koncentrációt az intravénás infúzió beadását követő 30, ill. 60. percben mérték.

Patkányban az intravénásan adott jelzett bendamuszтин eloszlása a szövetekben gyors (5 perc); legmagasabb koncentráció a májban és vesékben volt észlelhető.

Egérben és patkányban jelentős mértékű radioaktivitás volt mérhető az epehólyagban.

A hatóanyag erősen kötődik a plazmafehérjékhez. Humán plazmában megközelítőleg 95%-a kötődik plazmafehérjékhez (elsődlegesen albuminhoz).

A metabolizmus elsődleges útvonala a bendamusztin monohidroxi- és dihidroxi-bendamusztinná történő hidrolízise. A májmetabolizmus során az N-dezmetil-bendamusztin és gamma-hidroxi-bendamusztin képződésében a citokróm P450 (CYP) 1A2 izoenzim vesz részt. A bendamusztin-metabolizmus másik fő útvonala a glutationnal létrejövő konjugáció.

In vitro a bendamusztin nem gátolja a CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4 izoenzimeket.

Jelzett bendamusztin patkányoknak és kutyáknak történő beadását követően a radioaktív anyag 90%-a a széklettel, a maradék a vizelettel ürült.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a bendamusztin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságaira vonatkozóan megfelelőek.

A Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A bendamusztin ismert citosztatikum (egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkilálószer).

Terápiás javallatok:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- indolens non-Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknek, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizzonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

Májkárosodás: a farmakokinetikai adatok alapján enyhe májkárosodásban (szérumbilirubin < 1,2 mg/dl) szenvedő betegeknek nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin 1,2-3,0 mg/dl) 30%-os dóziscsökkentés javasolt. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin > 3,0 mg/dl) szenvedő betegek vonatkozásán; a készítmény adása kontraindikált.

Vesekárosodás: a farmakokinetikai adatok alapján nincs szükség dózismódosításra azoknál a betegeknek, akiknek kreatinin clearance > 10 ml/perc. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozó tapasztalatok korlátozott mértékben állnak rendelkezésre.

Gyermekek: a bendamusztin-hidroklorid gyermekeknek és serdülőknél történő alkalmazása tekintetében nincsenek tapasztalatok.

Idős betegek: nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy az idős betegeknek dózismódosításra lenne szükség.

A beadvány a referencia-készítménnyel való egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

Az eliminációs felezési idő, $t_{1/2\beta}$, a 30 perc alatt beadott 120 mg/m² testfelület iv. infúzió 12 be-
tegnél mért értéke alapján 28,2 perc volt.

30 perc alatt beadott *iv.* infúziót követően a centrális eloszlási térfogat 19,3 l volt. Az *iv.* bolus injekcióban történő alkalmazást követő dinamikus egyensúlyi állapotban az eloszlási volumen 15,8-20,5 l-nek bizonyult.

A hatóanyag több mint 95%-a plazmafehérjékhez (elsődlegesen albuminhoz) kötött.

A bendamusztnin clearance-ének elsődleges útvonala a monohidroxi- és dihidroxi-bendamusztninná történő hidrolízis. A májmetabolizmus során az N-dezmetil-bendamusztnin és gamma-hidroxi-bendamusztnin képződésében részt vesz a citokróm P450 (CYP) 1A2 izoenzim. A bendamusztnin metabolizmus másik fő útvonala a glutationnal létrejövő konjugáció.

In-vitro a bendamusztnin nem gátolja a CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4 izoenzimeket.

Az átlagos teljes-clearance a 30 perc alatt beadott 120 mg/m² testfelület *iv.* infúzió 12 betegnél mért értéke alapján 639,4 ml/perc volt. A beadott dózis mintegy 20%-a volt visszanyerhető a vizeletből 24 órán belül. A vizelettel kiválasztott mennyiségek sorrendje arányukat tekintve a következő: monohidroxi-bendamusztnin > bendamusztnin > dihidroxi-bendamusztnin > oxidált metabolit > N-dezmetil-bendamusztnin. Az epével elsődlegesen a poláris metabolitok eliminálódnak.

A dokumentáció összehasonlító farmakokinetikai (bioegyenértékűségi) vizsgálatot nem tartalmaz. Az EMA ajánlása szerint (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**) a már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítménnyel azonos hatóanyagot tartalmazó vizes intravénás oldatok esetén bioegyenértékűségi vizsgálatot nem kell végezni, amennyiben a segédanyagok mennyisége és minősége nem befolyásolja a hatóanyag farmakokinetikáját. Ennek alapján a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges a Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény esetén.

IV.3 Farmakodinámia

A bendamusztnin-hidroklorid egyedi hatásmechanizmussal rendelkező, tumor elleni alkilálószer; antineopláziás és citotoxikus hatása alapvetően az egyes és kettős DNS-szálak közötti, alkiláció révén létrehozott keresztkötéseken alapul. Ennek következtében károsodnak a DNS-mátrixfunkciók, a DNS-szintézis, valamint a hibajavítás. A bendamusztnin-hidroklorid tumor elleni hatását számos, különböző humán tumorsejt vonallal (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőkarzinóma, ováriumkarzinóma és különböző leukaemiák) végzett *in vitro*, valamint egér-, patkány- és humán eredetű kísérleti tumormodellekkel (melanoma, emlőrák, sarcoma, lymphoma, leukaemia és kissejtes tüdőkarzinóma) lefolytatott *in vivo* vizsgálatban igazolták.

A bendamusztnin-hidroklorid a humán tumorsejt-vonalakban az egyéb alkiláló szerektől eltérő aktivitás-profilut mutatott. A hatóanyag a humán tumorsejt-vonalakban nem vagy nagyon kis-mértékű keresztrezisztenciát mutatott a különböző rezisztencia mechanizmusok révén, ami - legalább is részben - a viszonylag perzisztens DNS-interakciónak köszönhető.

Továbbá, klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy nincs teljes keresztrezisztencia a bendamustin és az anthraciklinek, alkiláló szerek, vagy rituximab között. Az e vizsgálatban szereplő betegek száma azonban kicsi.

IV.4 Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be. Ez generikus beadvány esetén nem is követelmény.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	- Myelosuppressio – csökkent csontvelő-aktivitás - Fertőzések - Tumor-lízis szindróma - Súlyos túlérzékenységi reakciók - Súlyos bőrreakciók - Szívelégtelenség
Fontos lehetséges kockázatok	- Embriótoxicitás, teratogenicitás és genotoxicitás - A készítmény alkalmazása mérsékelt és súlyos májkárosodás esetén - Másodlagos tumorok
Hiányzó információ	- A készítmény alkalmazása súlyos májkárosodás esetén - 18 év alatti betegek

A kérelmező a kockázatok kezelésére megfelelő farmakovigilancia-rendszert működtet.

IV.6.2 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a termékre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz generikus készítmény, így az emberen végzett klinikai vizsgálatokat nem kell megismételni.

A referens készítmény a Levact 2,5 mg/ml, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (2005-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt korábbi neve: Ribomustin, Astellas Pharma GmbH, Németország).

A készítmény intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátum, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges. A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatáosságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a bendamusztin-hidroklorid generikus készítménye. A kért javallatok:

- krónikus lymphocytás leukaemia (Binet szerinti B vagy C stádium) első vonalbeli kezelésére olyan betegek esetében, akiknél a fludarabint tartalmazó kombinációval végzett kemoterápia nem alkalmazható;
- indolens non Hodgkin lymphomák monoterápiájaként olyan betegeknél, akiknél progresszió lépett fel a rituximabbal vagy rituximabot tartalmazó kombinációval végzett kezelés alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül;
- myeloma multiplex (Durie Salmon szerinti II-es stádium progresszióval vagy III-as stádium) első vonalbeli kezelésére prednizzonnal kombinációban olyan, 65 évesnél idősebb betegek esetében, akik nem alkalmasak autológ őssejt transzplantációra, és akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent, ami eleve kizárta a talidomidot vagy bortezomibot tartalmazó kezeléseket.

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek.

A kérelmező megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a bendamusztin nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A bendamusztinra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

Bendamustine Onkogen
2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Nyilvános értékelő jelentés

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: