



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:

Tabinaz

**2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz
való koncentrátumhoz**

(bendamusztin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Proterapia Hungary Kft.

Kelt: 2016. február 24.

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 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	19
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	19
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	20
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	20
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	22
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Tabinaz 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 a Proterapia Hungary Kft.

A készítmény hatóanyaga a bendamuszтин- hidroklorid. 1 injekciós üveg 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 törtfehér por borostyánsárga injekciós üvegben, gumidugóval és alumínium lepatintható kupakkal.

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

- krónikus limfocitás leukémia (fehérvérsejtek bizonyos típusú daganatos betegsége), olyan betegek esetében, akiknél a fludarabinnal kombinált kemoterápia nem alkalmazható;
- non-Hodgkin-limfóma (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 dózisú kemoterápia autológ őssejtátültetéssel, sem a talidomidot vagy a bortezomibot tartalmazó kezelés nem megfelelő az Ön számára.

Tudnivalók a Tabinaz alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a Tabinaz annál,

- aki allergiás a bendamuszтин- hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki szoptat;
- aki súlyos májműködési zavarban szenved (a májsejtek károsodása miatt);
- akinek bőre vagy a szemfehérjéje sárgás, melyet a máj vagy a vérképző rendszer kóros eltérése okozhatja (sárgaság);
- akinek súlyosan károsodott a csontvelő-működése (csontvelő-depresszió) és a vérben a fehérvérsejtek és a vérlemezkék száma kórosan megváltozik (a fehérvérsejt szám 3 000/mikroliter alá és/vagy a vérlemezkeszám 75 000/mikroliter alá csökken);
- akinek nagyobb műtéti beavatkozása volt kevesebb, mint 30 nappal a kezelés megkezdése előtt;
- akinek fertőzése van, különösen, ha azt csökkent fehérvérsejtszám kíséri (leukocitopénia);
- akit sárgaláz elleni oltottak, ezzel egyidejűleg.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tabinaz alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- akinek csontvelőműködés elégtelensége miatt vérsejt képzése károsodott. A Tabinazzal történő kezelés megkezdése előtt fehérvérsejtek és vérlemezkék számát ellenőrizni kell, ugyancsak minden soron következő kezelési ciklus előtt és a kezelési ciklusok között is;
- akinél fertőzéslép fel. Vegye fel a kapcsolatot orvosával, aki fertőzés jeleit észleli, mint például a láz vagy légzőszervi tünetek;
- akinél a Tabinazzal történő kezelés során bőrreakciók jelentkeznek. A reakciók súlyossága fokozódhat;
- akinek szívbetege van (pl. szívroham, mellkasi fájdalom, súlyos szívritmuszavar);
- aki deréktáji fájdalmat érez, vizelete véres vagy csökkent mennyiségű. 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 Tabinaz első adagjának alkalmazását követő 48 órán belül. Ennek kialakulását megelőzendő kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat;
- akinél súlyos allergiás vagy túlérzékenységi reakciók jelentkeznek. Figyelni kell az első terápiás ciklust követően jelentkező allergiás reakciókra.

A Tabinazzal 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 spermatárolás lehetőségeiről, a maradandó meddőség kialakulásának esélye miatt.

Az erek körüli szövetekbe véletlenül adott injekciót (extravazális injekció) azonnal le kell állítani. A tűt egy rövid visszaszívást követően ki kell húzni. Ezt követően az érintet terület szöveteit hűteni kell.

A kart fel kell emelni. Egyéb olyan kiegészítő kezeléseknek a haszna, mint a kortikoszteroidok alkalmazása, nem egyértelmű.

Gyermekek és serdülők

Nincs tapasztalat a gyermekek és a serdülők bendamusztinnal történő kezelésében.

Egyéb gyógyszerek és a Tabinaz

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha a Tabinazt olyan gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, amelyek megakadályozzák a csontvelő vérképzését, a csontvelőt érintő hatások felerősödhetnek.

Ha a Tabinaz immunválasz-módosító hatású gyógyszerekkel együtt kerül alkalmazásra, ez a hatás fokozódhat.

Citosztatikus gyógyszerek (daganatok kezelésére használt gyógyszerek) csökkenthetik az élő-vírus-vakcináció hatékonyságát. Mindemellett a citosztatikus gyógyszerek növelik a fertőzés kockázatát az élő vakcinákkal történő védőoltást követően (pl. vírus-vakcináció).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség: a bendamuszтин genetikai károsodást okozhat, valamint az állatkísérletek során fejlődési rendellenességeket idézett elő. A bendamuszтин nem alkalmazható a terhesség alatt, kivéve, ha azt orvosa egyértelműen javasolja. A kezelés esetén orvosi konzultáció szükséges a magzatot érintő, a kezelés előidézte lehetséges mellékhatások kockázatával kapcsolatban, illetve genetikai tanácsadás is ajánlott.

Fogamzó képes korú nők esetében hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó a bendamuszтин kezelést megelőzően és a kezelés során. Ha a bendamuszтин kezelés alatt terhesség következik be, azonnal tájékoztatni kell erről kezelőorvost, és genetikai tanácsadáson kell részt venni.

Szoptatás: a bendamuszтин nem alkalmazható szoptatás alatt. Ha szükséges a bendamuszтин kezelés a szoptatás ideje alatt, abba kell hagyni a szoptatást.

Termékenység: a bendamuszтин kezelésben részesülő férfiaknak nem tanácsos gyermeket nemzeniük a 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 spermatárolásról.

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 vagy a koordináció hiánya.

Hogyan kell alkalmazni a Tabinazt?

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

Kezelési sémák:

Krónikus limfoid leukémia

100 mg Tabinaz alkalmazandó testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
4 hét után a ciklus megismétlendő, legfeljebb 6-szor.	

Non-Hodgkin limfómák

120 mg Tabinaz alkalmazandó testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
3 hét után a ciklus megismétlendő, legalább 6-szor.	

Mielóma multiplex

120-150 mg Tabinaz alkalmazandó testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján számítják)	a kezelési ciklus 1. és 2. napján
60 mg prednizon alkalmazandó testfelszín négyzetméterenként (a testmagasság és a testsúly alapján számítják) intravénásan vagy szájon át	a kezelési ciklus 1-4. napján
4 hét után a ciklus megismétlendő, legalább 3-szor.	

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a fehérvérsejtszám (leukocita) 3 000 sejt/mikroliter alatti és/vagy a vérlemezkek száma 75 000 sejt/mikroliter alá süllyed.

A kezelést abba kell hagyni, ha a fehérvérsejtszám (leukocita) 3 000/mikroliter alatti és/vagy a vérlemezkek száma 75 000/mikroliter alá csökken.

A kezelés folytatható, ha a fehérvérsejt szám 4 000/mikroliter és vérlemezkeszám 100 000/mikroliter fölé emelkedett.

Ezeket az értékeket az orvos rendszeres időközönként ellenőrzi.

Károsodott máj- vagy veseműködés esetén a májkárosodás mértékétől függően szükség lehet az adag módosítására (mérsékelt májműködési zavar esetén 30%-kal). Nem szükséges adagmódosítás károsodott veseműködés esetén. Az adagmódosításról a kezelőorvos dönt.

Az alkalmazás módja

A Tabinazzal történő kezelést csak daganatterápiában jártas szakorvos végezheti, aki megállapítja a beteg számára megfelelő Tabinaz-adagot és megteszi a szükséges óvintézkedéseket.

A kezelőorvos adja be a betegnek az előírásnak megfelelően elkészített oldatos infúziót. Az oldatot rövid, 30-60 perces infúzió formájában fogják beadni egy vénába.

A kezelés időtartama

A Tabinazzal történő kezelésre vonatkozóan nincsenek általánosan meghatározott szabályok. A kezelés időtartama a betegségtől és a kezelésre adott választól függenek.

Ha a Tabinaz adagolás nem történt meg a megfelelő időben, az orvos valószínűleg a szokásos adagolási rend szerint folytatja a kezelést.

A kezelőorvosa dönti el, hogy megszakítsa-e ezt a kezelést, vagy áttér-e egy másik készítményre.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Tabinaz is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem min-

denkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, aki az alábbi tünetek közül valamelyiket észleli!

- Súlyos, azonnali allergiás reakció (ritkán lép fel): viszketés és kiütések; az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata, emiatt nehezített a nyelés vagy a légzés, vérnyomáscsökkenés miatti ájulás, sokk (anafilaxiás ill. anafilaktoid reakciók).
- Az érpályán kívüli szövetek közé véletlen 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 bendamustin dózisát korlátozó mellékhatás a károsodott csontvelő-funkció, amely rendszerint normalizálódik a kezelést követően. A csökkent csontvelő funkció növeli a fertőzés kockázatát.

A további lehetséges mellékhatások a következők.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet):

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb egyet érinthet):

- vérzés (haemorrágia),
- anyagcserezavar, melyet az elpusztult daganatos sejtekből kiáramló anyagok idéznek elő,
- vörösvértestszám-csökkenés, ami sápadtságot, gyengeséget vagy légszomjat idézhet elő (vérszegénység),
- az ún. neutrofil fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia),
- olyan túlérzékenységi reakciók, mint az allergiás bőrgyulladás (dermatitisz) és a csalánkiütés (urtikária),
- májenzimek emelkedése (GOT/GPT),
- az alkalikus foszfatáz enzim emelkedése,
- emelkedett bilirubin- (epefesték) szint,
- alacsony szérumkálium-szint,
- szív működési zavarok,
- szívritmuszavar (arritmia),
- alacsony vagy magas vérnyomás (hipotonia vagy hipertonia),
- légzéscsavar,
- hasmenés,
- székrekedés,
- szájüregi fájdalom (szájnyálkahártya gyulladás - sztomatitisz),

- étvágytalanság,
- hajhullás,
- bőrelváltozások,
- elmaradt menstruáció (amenorrea),
- fájdalom,
- álmatlanság,
- hidegrázás,
- kiszáradás.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet): folyadékgyülem a szívburokban (a perikardialis térben felszaporodott folyadék).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthet):

- vérmérgezés (szepszis),
- álmosság,
- a hangadási képesség elvesztése (afónia),
- akut keringési összeomlás,
- a bőr kivörösödése (eritéma),
- bőrgyulladás (dermatitisz),
- viszketés (pruritusz),
- bőrkiütés (foltos exantéma),
- nagymértékű izzadás (hiperhidrózis).

Nagyon ritka mellékhatások (10000 betegközül legfeljebb egy beteget érinthet):

- primer atípusos tüdőgyulladás (pneumonia),
- a vörösvértestek összetöredezettsége,
- az ízérzés zavara,
- megváltozott érzékelés (paresztézia),
- rossz közérzet (gyengeség) és végtagfájdalom (perifériás neuropátia),
- az idegrendszer egyfajta betegsége (antikolinerg szindróma),
- idegrendszeri rendellenességek,
- koordináció hiánya (ataxia),
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz),
- szapora szívverés (tahikardia),
- szívroham, mellkasi fájdalom (miokardiális infarktus),
- szívelégtelenség,
- visszérgyulladás (flebitis),
- kóros szövet képződés a tüdőben (tüdőfibrózis),
- vérzéses nyelőcsőgyulladás,
- gyomor- vagy a bélvérzés,
- meddőség,
- többszervi elégtelen működés.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): májelégtelenség.

A bendamuszтин-kezelést követően beszámoltak másodlagos tumorokról (mielodiszplázias szindróma, AML- akut mieloid leukémia, hörgő carcinoma), azonban az összefüggés a bendamuszтин alkalmazásával nem egyértelmű.

Néhány esetben súlyos bőrreakciókról (Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis) számoltak be. Összefüggésük a bendamusztiin adással nem tisztázott.

Hogyan kell a Tabinazt tárolni?

Ez a készítmény nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet, de az injekciós üveg 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 kémiai és fizikai stabilitása 25°C-on és 60%-os relatív páratartalom mellett 3,5 órán, illetve 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten, polietilén zsákokban 1 napon át igazolt.

Azonban mikrobiológiai szempontok miatt az oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2-8°C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát. A Tabinaz nem tartalmaz tartósítószert, ezért az oldat nem alkalmazható a jelzett időtartamon túl.

Az aseptikus körülmények biztosítása a felhasználó felelőssége.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Tabinaz 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. december 10-én 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.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Tabinaz 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz forgalomba hozatalát. Az engedély kiadása az 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (6) bekezdés alapján történt (nemzeti beadvány, generikus jogalap). A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Proterapia Hungary Kft.

A készítmény hatóanyaga a bendamusztin-hidroklorid.

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

A beadvány jogalapja: hivatkozó, generikus. A referens gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

A referens készítmény a Ribomustin / Levact por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH/ Mundipharma, Németország) volt.

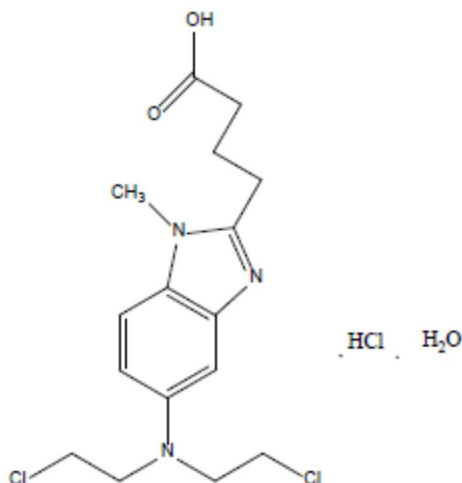
II.2 Hatóanyag

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-yl]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 és polimorfira hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai 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 következőket tartalmazza: küllem, azonosítás, klorid-tartalom, oldat színe és tisztasága, víztartalom, szulfát hamu, mikrobiológiai tisztaság, hatóanyag-tartalom, szennyezők, maradékoldószerek.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (International Council for Harmonisation, ICH) Q3 irányelvvel – 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.

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 az originális/referens készítményhez 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 törtfehér 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 megfelelése 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 követelményeknek.

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

Csomagolás: borostyánsárga színű injekciós üveg gumidugóval és alumínium lepattintható kupakkal.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek 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 Tabinaz 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 hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A bendamuszтин-hidroklorid 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 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 egy egyedi hatással rendelkező tumorellenes alkiláló szer. Daganatellenes és citotoxikus hatása azon alapul, hogy alkilálással keresztkötéseket hoz létre az egy- és kétszálú DNS-ek között. Ennek eredményeként, a DNS mátrix funkciók, valamint a DNS-szintézis és javítás károsodik. A bendamuszтин-hidroklorid daganatellenes hatását különböző humán tumor sejtvonalakon végzett in vitro vizsgálatok (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőrák, petefészek-karcinóma és a különböző leukémiák) és különböző egér, patkány és humán eredetű kísérleti tumor modellekkel végzett in vivo vizsgálatok (melanoma, emlőrák, szarkóma, limfóma, leukémia és a kissejtes tüdőrák) igazolták.

Bendamuszтин-hidroklorid humán tumor sejtvonalakra vonatkozó aktivitása eltér a többi alkiláló szerétől. Az aktív hatóanyag nem, vagy csak nagyon kisfokú keresztrezisztenciát mutat a humán tumor sejtvonalak különböző rezisztencia mechanizmusaival, legalábbis azokra vonatkozólag, amelyek a DNS interakciók összehasonlításának állandó részét képezik.

Továbbá a klinikai vizsgálatok során azt is kimutatták, hogy nincs teljes keresztrezisztencia a bendamuszтин és az antraciklinek, alkiláló szerek vagy a rituximab között. Azonban csak kevés beteget vizsgáltak e tekintetben.

III.3 Farmakokinetika

Felszívódás: 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. percen mérték.

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

In vitro a bendamusztiin nem gátolja a CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4 izoenzimeket.

Elimináció: jelzett bendamusztiin patkányoknak és kutyáknak történő beadását követően a radioaktív anyag 90%-a a széklettel, a maradék a vizelettel ürült.

II.4 Toxikológia

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

II.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

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

II.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

A Tabinaz 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 bendamuszтин-hidroklorid 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 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 farmakokinetikai adatok alapján enyhe májkárosodásban (szérum bilirubin $< 1,2$ mg/dl) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos májkárosodásban (szérum bilirubin $1,2-3,0$ mg/dl) 30%-os dóziscsökkentés javasolt. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (szérum bilirubin $> 3,0$ mg/dl) szenvedő betegekre vonatkozóan; a készítmény adása kontraindikált.

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

Gyermekek és idős betegek: a bendamuszтин-hidroklorid gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazása tekintetében nincsenek tapasztalatok. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy az idős betegeknél dózismódosításra lenne szükség.

A beadvány referens készítménnyel való egyenértékűsége hivatkozott, a gyógyszerészeti egyenértékűséget igazolta.

II.2 Farmakokinetika

Eloszlás: az eliminációs felezési idő $t_{1/2\beta}$ a 120 mg/m^2 adagban, 30 perces intravénás infúzióban 12 betegnek történő beadása után 28,2 perc volt. A 30 perces intravénás infúzió után a centrális megoszlási tér $19,3 \text{ l}$ volt. Az intravénás bolus injekcióban történő beadás után a steady-state megoszlási tér $15,8-20,5 \text{ l}$ volt. A hatóanyag több, mint 95%-a plazma fehérjékhez (elsődlegesen albuminhoz) kötődik.

Biotranszformáció: a bendamusztiin metabolizmusának fő útja a hidrolízis, amikor monohidroxi- és dihidroxi-bendamusztiin keletkezik. Az N-dezmetil-bendamusztiin és a γ -hidroxi-bendamusztiin a citokróm P450(CYP)1A2 izoenzim közreműködésével a májban történő metabolizmus során képződik. A bendamusztiin metabolizmusának egy másik fő útja magába foglalja a glutationnal történő konjugációt.

In vitro körülmények között a bendamusztiin nem gátolja a CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy a CYP 3A4 enzimeket.

Elimináció: az átlagos teljes clearance a 120 mg/m² adagban, 30 perces intravénás infúzióban 12 betegnek történő beadása után 639,4 ml/perc volt. Az alkalmazott adag 20%-a 24 órán belül megjelent a vizeletben. A vizelettel kiválasztódó metabolitok mennyiségi sorrendje: monohidroxi-bendamusztiin > bendamusztiin > dihidroxi-bendamusztiin > oxidált metabolit > N-dezmetil-bendamusztiin. Az epén keresztül elsődlegesen a poláris metabolitok választódnak ki.

Májkárosodás? azoknál a betegeknél, akiknél a máj 30-70%-os tumor érintettsége és enyhe májkárosodás (szérum bilirubin < 1,2 mg/dl) állt fenn, a farmakokinetikai tulajdonságok nem változtak. Nem volt szignifikáns különbség a C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, a megoszlási tér és a clearance tekintetében a normális májműködésű és veseműködésű betegek esetében. A bendamusztiin AUC értéke és a teljes test clearance-e fordítottan arányos a szérum bilirubinnal.

Vesekárosodás: azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance > 10 ml/perc, beleértve a dializált betegeket is, nem tapasztaltak szignifikáns különbséget a C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, a megoszlási tér és a clearance tekintetében a normális máj- és vesefunkciójú betegekhez képest.

Idősek: 84 év feletti életkorú betegeken végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A magasabb életkor nem befolyásolja a bendamusztiin farmakokinetikáját.

A készítmény intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátum, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges. A referensként megnevezett készítmény a Levact 2,5 mg/ml, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH. Németország - korábbi név: Ribomustin - 2005-07-26, Astellas Pharma GmbH).

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bizonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez viszonyítva.

IV.3 Farmakodinámia

A bendamusztiin-hidroklorid egy egyedi hatással rendelkező tumorelleses alkiláló szer. Daganatellenes és citotoxikus hatása azon alapul, hogy alkilálással keresztkötéseket hoz létre az egyszálú és kétszálú DNS-ek között. Ennek eredményeként, a DNS mátrix funkciók, valamint a DNS-szintézis és javítás károsodik. A bendamusztiin-hidroklorid daganatellenes hatását különböző humán tumor sejtvonalakon végzett *in vitro* vizsgálatok (emlőrák, nem kissejtes és kissejtes tüdőrák, petefészek-karcinóma és a különböző leukémiák) és különböző

egér, patkány és humán eredetű kísérleti tumor modellekkel végzett in vivo vizsgálatok (melanoma, emlőrák, szarkóma, limfóma, leukémia és a kissejtes tüdőrák) igazolták.

Bendamusztin-hidroklorid humán tumor sejtvonalakra vonatkozó aktivitása eltér a többi alkiláló szerétől. Az aktív hatóanyag nem, vagy csak nagyon kisfokú keresztrezisztenciát mutat a humán tumor sejtvonalak különböző rezisztencia mechanizmusaival, legalábbis azokra vonatkozólag, amelyek a DNS interakciók összehasonlításának állandó részét képezik.

Továbbá a klinikai vizsgálatok során azt is kimutatták, hogy nincs teljes keresztrezisztencia a bendamusztin és az antraciklinek, alkiláló szerek vagy a rituximab között. Azonban csak kevés beteget vizsgáltak e tekintetben.

II.4 Klinikai hatásosság

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

II.5 Klinikai biztonságosság

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

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Csontvelő-elégtelenség Fertőzések Bőrbetegségek Szívbetegség Émelygés, hányás Tumor lízis szindróma Hiperszenzitivitás, anafilaxiás reakció Extravazáció Májelégtelenség

Fontos lehetséges kockázatok	Terhesség (teratogén és genotoxikus hatás állatkísérletekben) Másodlagos daganatok Veseelégtelenség
Hiányzó információ	Alkalmazás szoptatás alatt Alkalmazás gyermekek és serdülők esetében Alkalmazás idős betegek esetében Alkalmazás súlyosan károsodott veseműködés mellett Alkalmazás súlyosan károsodott májműködés mellett

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ilyen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az ÉMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg generikus jogalap esetén nem kell a jogosultaknak benyújtani jelentést.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

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

A hivatkozott készítmény a Levact 2,5 mg/ml, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (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 hatásságát a referens készítményhez viszonyítva.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

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

A Tabinaz 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz a bendamuszтин generikus készítménye, így emberen végzett vizsgálatokat nem kell megismételni.

A hivatkozott készítmény a Levact 2,5 mg/ml, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (Astellas Pharma GmbH, Németország). A készítmények intravénás alkalmazásra kerülő vizes koncentrátumok, ezért bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem volt szükséges. A benyújtó megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a bendamuszтин-hidroklorid 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 bendamuszтинra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

A benyújtott adatok értékelése alapján a terápiás haszon/kockázat arány pozitív, ezért a Tabinaz 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz alkalmazása javasolt az alábbi betegségekben szenvedők kezelésére:

- 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.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, 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.

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: