

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (bendamustinklorid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Bendamustin PharmaS ocijenjen i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka. Detaljne upute o primjeni ovog lijeka bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Bendamustin PharmaS i za što se koristi?

Bendamustin PharmaS je generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *Levact 2.5 mg/ml, Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning*, nositelja odobrenja Astellas Pharma GmbH, Danska. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek, te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Bendamustin PharmaS se primjenjuje sam (kao monoterapija) ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje sljedećih oblika raka:

- Kronična limfocitna leukemija, u slučajevima kada kombinirana kemoterapija s fludarabinom nije prikladna za bolesnika
- Ne-Hodginov limfom koji nije odgovorio ili je samo kratkotrajno odgovorio na prethodno liječenje rituksimabom
- Multipli mijelom, u slučajevima kada visoke doze kemoterapije s transplantacijom autolognih matičnih stanica te primjena talidomida i bortezomiba, nisu prikladni za bolesnika.

Kako djeluje Bendamustin PharmaS?

Bendamustin PharmaS je citotoksični lijek, tj. lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka.

Kako se primjenjuje Bendamustin PharmaS?

Bendamustin PharmaS se primjenjuje infuzijom u venu tijekom 30-60 minuta u različitim dozama, sam (kao monoterapija) ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

Liječenje ovim lijekom smije provoditi samo liječnik specijalist s iskustvom u liječenju tumora. Liječnik bolesniku daje točnu dozu lijeka uz odgovarajuće mjere opreza.

Liječnik primjenjuje otopinu za infuziju nakon što je pripremi prema uputama.

Nije određeno vremensko ograničenje kao opće pravilo liječenja lijekom Bendamustin PharmaS. Trajanje liječenja ovisi o bolesti i odgovoru na liječenje.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Bendamustin PharmaS?

Budući da je Bendamustin PharmaS generički lijek koji se primjenjuje u obliku infuzije i sadrži istu djelatnu tvar kao i referentni lijek za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost, dodatna ispitivanja za Bendamustin PharmaS nije bilo potrebno provesti.

Koje su moguće nuspojave Bendamustin PharmaS?

Budući da je Bendamustin PharmaS generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Bendamustin PharmaS može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tkivna oštećenja (nekroza) zabilježena su vrlo rijetko nakon nehotične primjene injekcije u tkivo izvan krvnih žila (ekstravaskularno). Osjećaj žarenja na mjestu uboda igle može biti znak primjene izvan krvne žile. Posljedica ovakve primjene može biti bol i sporo cijeljenje oštećenja na koži.

Nuspojava koja ograničava dozu lijeka je poremećena funkcija koštane srži, koja se obično normalizira nakon liječenja. Poremećena funkcija koštane srži povećava rizik od infekcija.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se više od 1 na 10 bolesnika):

- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukocitopenija)
- snižene vrijednosti crvenog pigmenta u krvi (hemoglobina)
- smanjen broj trombocita (trombocitopenija)
- infekcije
- mučnina
- povraćanje
- upala sluznice
- povišene vrijednosti kreatinina u krvi
- povišene vrijednosti ureje u krvi
- vrućica
- umor

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- krvarenje (hemoragija)
- poremećaj metabolizma uzrokovan otpuštanjem sadržaja razorenih stanica raka u krvotok (sindrom lize tumora)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica koje može uzrokovati blijedu kožu, slabost i nedostatak zraka (anemija)
- niski broj neutrofila (neutropenija)
- reakcije preosjetljivosti kao što su alergijska upala kože (dermatitis), koprivnjača (urtikarija)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima AST/ALT
- povišena vrijednost alkalne fosfataze
- povišena vrijednost bilirubina
- niske vrijednosti kalija u krvi

- poremećena funkcija srca (osjećaj lupanja srca, bol u prsima -angina pectoris)
- poremećaj srčanog ritma (aritmija)
- nizak ili visok krvni tlak (hipotenzija ili hipertenzija)
- poremećena funkcija pluća
- proljev
- zatvor stolice
- bolna usta (stomatitis)
- gubitak teka (apetita)
- ispadanje kose
- promjene na koži
- izostanak mjesečnice (amenoreja)
- bol
- nesanica
- zimica
- dehidracija

Manje česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 100 bolesnika):

- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (izljev tekućine u prostor oko srca)

Rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 1000 bolesnika):

- infekcija krvi (sepsa)
- teške alergijske reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije)
- znaci slični anafilaktičkim reakcijama (anafilaktoidne reakcije)
- omamljenost
- gubitak glasa (afonija)
- akutno zatajenje krvotoka
- crvenilo kože (eritem)
- upala kože (dermatitis)
- svrbež (pruritus)
- kožni osip (makularni egzantem)
- prekomjerno znojenje (hiperhidroza)

Vrlo rijetke nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 000 bolesnika)

- primarna atipična upala pluća (pneumonija)
- razgradnja crvenih krvnih stanica
- nagli pad krvnog tlaka ponekad praćen kožnim reakcijama ili osipom (anafilaktički šok)
- poremećaj osjeta okusa
- poremećaj osjeta (parestezije)
- slabost i bol u rukama i nogama (periferna neuropatija)
- bolest živčanog sustava (antikolinergijski sindrom uz strah, nemir, grčeve)
- neurološki poremećaji
- poremećaj koordinacije (ataksija)
- upala mozga (encefalitis)
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- srčani udar, bol u prsištu (infarkt miokarda)
- zatajivanje srca
- upala vena (flebitis)
- stvaranje ožiljaka u plućima (plućna fibroza)
- upala jednjaka praćena krvarenjem (hemoragijski ezofagitis)

- krvarenje iz želuca ili crijeva
- neplodnost
- zatajivanje više organa

Nepoznata učestalost nuspojave (nije poznato koliko se često nuspojava pojavljuje)

- Zatajenje jetre

Na koji način je Bendamustin PharmaS odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Bendamustin PharmaS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku *Levact*. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Bendamustin PharmaS veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje ovog generičkog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Bendamustina PharmaS?

Kako bi se osiguralo da se Bendamustin PharmaS koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Bendamustin PharmaS

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. siječnja 2016. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Bendamustin PharmaS, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta obnovljen u travnju 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za
otopinu za infuziju
(bendamustinklorid)**

Datum: Travanj 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 21. siječnja 2016. godine.

Bendamustin PharmaS se primjenjuje kao prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije u bolesnika u kojih nije prikladna kombinirana kemoterapija s fludarabinom.

Koristi se kao monoterapija indolentnog ne-Hodgkinovih limfoma (NHL) u bolesnika s progresijom bolesti tijekom ili unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab.

Također se koristi i kao prva linija liječenja multiplog mijeloma u kombinaciji s prednizonom u bolesnika starijih od 65 godina koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju autolognih matičnih stanica i koji u vrijeme postavljanja dijagnoze imaju kliničku neuropatiju koja isključuje liječenje protokolom koji sadrži talidomid ili bortezomib.

Djelatna tvar u ovom lijeku je bendamustinklorid, alkilirajući antitumorski lijek s jedinstvenim djelovanjem. Antineoplastično i citocidno djelovanje bendamustinklorida temelji se primarno na križnom povezivanju jednostrukih i dvostrukih lanaca DNK reakcijom alkiliranja. Kao rezultat, dolazi do poremećaja replikacije, sinteze i popravka DNK.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Levact 2.5 mg/ml, Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning* nositelja odobrenja Astellas Pharma GmbH, prvi put odobrenog 2005. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Bendamustin PharmaS je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Pakiran je u bočice od 25 ml i 100 ml. Staklena bočica od 25 ml sadrži 25 mg bendamustinklorida (po 1, 5, 10 ili 20 bočica u kutiji)

Staklena bočica od 50 ml sadrži 100 mg bendamustinklorida (po 1 ili 5 bočica u kutiji).

Svaka bočica lijeka Bendamustin PharmaS koja sadrži 25 mg bendamustinklorida rekonstituira se s 10 ml vode za injekcije uz potresivanje bočice.

Svaka bočica lijeka Bendamustin PharmaS koja sadrži 100 mg bendamustinklorida rekonstituira se s 40 ml vode za injekcije uz potresivanje bočice.

Manitol je pomoćna tvar u lijeku.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar bendamustinklorid (u obliku hidrata), nije opisana u Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.) niti u Američkoj farmakopeji (USP).

Bendamustinklorid hidrat je bijeli do gotovo bijeli prašak. Topljiv u metanolu, vrlo teško topljiv u vodi i etanolu te gotovo netopljiv u acetonu, heptanu, heksanu, pentanu i cikloheksanu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je opisan na odgovarajući način, te su dostavljeni svi potrebni podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar bendamustinklorid u skladu je s Ph. Eur. monografijom za djelatne tvari koje se upotrebljavaju za proizvodnju lijeka za parenteralnu primjenu.

Priloženi su certifikati i rezultati analize triju serija djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema protokolu koji je u skladu s ICH smjernicama, na više serija bendamustinklorida. Potvrđen je period retestiranja od 24 mjeseca ukoliko se djelatna tvar čuva na temperaturi od $5\pm 3^{\circ}\text{C}$. Djelatna tvar osjetljiva je na dnevno svjetlo i izlaganje UV zrakama te je potrebno čuvanje u dobro zatvorenom spremniku, zaštićeno od svjetlosti.

II.3 Lijek

Bendamustin PharmaS prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je bijeli do skoro bijeli liofilizirani prašak pakiran u smeđe staklene bočice zatvorene gumenim čepom i aluminijskom kapicom s *flip-top* poklopcem.

Pomoćne tvari u lijeku su manitol, ledena acetatna kiselina, voda za injekcije i dušik. Ledena acetatna kiselina i voda za injekcije su otapala koja se koriste u proizvodnji i koja se tijekom liofilizacije uklanjaju iz lijeka. Dušik se upotrebljava kao inertni plin tijekom proizvodnje lijeka kako bi se spriječila oksidacija djelatne tvari.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju lijeka. Lijek je razvijen kao ekvivalent referentnog lijeka *Levact* proizvođača Astellas Pharma GmbH. Bendamustin PharmaS sadrži proporcionalne doze/formulacije koje su kvalitativno iste referentnom lijeku. S obzirom da je lijek u vrijeme primjene vodena otopina, a sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao referentni lijek, ispitivanje bioekvivalencije opravdano nije provedeno.

Proizvodni postupak sastoji se od pripreme bulk otopine, sterilne filtracije otopine, aseptičkog punjenja u prethodno oprane i depirogenizirane bočice te liofilizacije i zatvaranja bočica. Definirani su odgovarajući kritični parametri u proizvodnji, proizvodni postupak je opisan na odgovarajući način te uspješno validiran o čemu je priloženo izvješće.

Proizvođač lijeka dostavio je zahtjev kakvoće za lijek kod puštanja u promet i u roku valjanosti. Zahtjev kakvoće u roku valjanosti se razlikuje od zahtjeva kakvoće kod puštanja u promet samo u predloženim granicama za onečišćenja, koje su u roku valjanosti proširene. Parametri ispitivanja i predložene granice za lijek su u skladu s priloženim rezultatima analize serija, rezultatima ispitivanja stabilnosti lijeka i lijeka u primjeni te u skladu sa Ph. Eur. i ICH smjernicama.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je u dugoročnim i ubrzanim uvjetima te u međuvjetima čuvanja. Priloženi su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti lijeka kao i rezultati ispitivanja stabilnosti pripremljenih otopina.

Svi rezultati su unutar predloženih granica zahtjeva kakvoće u roku valjanosti lijeka. Temeljem dostavljenih rezultata, prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca. Bočice je potrebno čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

Priloženi su i rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka u primjeni. Temeljem dobivenih rezultata dokazano je da je rekonstituirana i dodatno razrijeđena otopina kemijski i fizikalno stabilna tijekom 3,5 h na 25°C/60% RV i tijekom 2 dana na 2°C - 8°C u polietilenskim vrećama.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora iskoristiti odmah. Podaci o kompatibilnosti i stabilnosti pripremljenih otopina uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

III. NEKLINIČKI PODACI

Bendamustin PharmaS je generički lijek referentnog lijeka *Levact 2.5 mg/ml, Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji bendamustinklorida, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja bendamustinklorida već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar bendamustinklorid, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

Lijek ne sadrži genetski modificirane organizme.

IV. KLINIČKI PODACI

Bendamustinklorid je kemoterapeutik sintetiziran 1963. u Njemačkoj, u klinici se koristi od 1971. godine.

Prema smjernici *Guideline On The Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), za lijekove koji su pri primjeni vodene otopine, a sadrže istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Lijek Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek pa se može smatrati terapijskim ekvivalentom jednake djelotvornosti i sigurnosti kao i referentni lijek. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već se klinička dokumentacija temelji na literaturnim referencama.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Bendamustin PharmaS.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene dvostrukog veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedene na „sličnim“ uputama o lijeku za lijekove *Levact 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion* i Itrakonazol PharmaS 100 mg kapsule, koji su prethodno prihvaćeni u sklopu DCP postupka (DE/H/1250/01/DC), odnosno od strane HALMED-a u postupcima davanja odobrenja za navedene lijekove.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Bendamustin PharmaS odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Levact* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Bendamustin PharmaS primjenjuje u obliku infuzije i sadrži istu djelatnu tvar u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku i u skladu su s referentnim lijekom.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Bendamustin PharmaS 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju 21.siječnja 2016. godine.