

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
БЕНДАМУСВІСТА,
порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій,
по 25 мг або по 100 мг
(Bendamustine hydrochloride)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

лейкемії (стадія В та С за класифікацією Vinet), коли не прийнятна комбінована терапія з флударабіном.

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – це рак, який починається в клітинах кісткового мозку – білих кров'яних клітинах (лімфоцитах), які через кров поширюються на лімфатичні вузли, печінку, селезінку.

Захворюваність у осіб віком до 60-ти років – від 2,5 до 4,5 випадків на 100 тис. осіб/рік, у осіб понад 60 років – до 20 випадків на 100 тис. осіб/рік. В Україні 3,19 випадків на 100 тис. Осіб (3,68 на 100 тис. чоловіків, 2,77 на 100 тис. жінок); в 2013 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 8109 пацієнтів. Чоловіки хворіють частіше за жінок (2:1). Середній вік на момент діагностики – 71 рік, рідко спостерігається у людей молодше 40 років і надзвичайно рідко у дітей.

Супутні захворювання: СНІД, гепатити В, С, сифіліс, вірус герпесу. Фактори ризику: аутоімунні захворювання, хімічні отруєння, радіоактивне опромінення, родичі хворих на ХЛЛ. Основні методи лікування: хіміотерапія, гормони, променева терапія.

Показання до застосування №2: Монотерапія індолентних неходжкінських лімфом при прогресуванні хвороби під час або через 6 місяців після лікування ритуксимабом чи терапії, що містила ритуксимаб.

Неходжкінська лімфома (НХЛ) – це рак, який починається в клітинах лімфатичної системи, поділяється на агресивні (швидкозростаючі та виліковні) та індолентні (повільно зростаючі, але невиліковні) типи.

Показник захворюваності в Україні 5,2 на 100 000 населення (6 випадків на 100 000 чоловіків, 4,8 випадки на 100 000 жінок). Світовий стандарт складає 3,6 випадки на 100 000 населення. Кількість пацієнтів в Україні на кінець 2011 р. становила 12520. В Україні в 2010 р. було діагностовано 2396 хворих на НХЛ (1257 чоловіків та 1139 жінок). Захворюваність вища серед чоловіків, ніж серед жінок. Більшість випадків діагностується в людей старше 60 років.

Супутні захворювання: анемія, тромбоцитопенія, кандидоз, гепатит, СНІД, вторинні пухлини, лейкоз. Фактори ризику: імунодефіцит, вірус Епштейн-Бара, ВІЛ, вік старше 60 років, протипухлинне лікування, ожиріння, перенесена лімфома Ходжкіна, радіоактивне опромінення, тривалий контакт з бензолом, гербіцидами, інсектицидами, тютюнопаління. Основні методи лікування: протипухлинна медикаментозна терапія, променева терапія, операція.

Показання до застосування №3: Терапія першої лінії у комбінації з преднізоном множинної мієломи (за класифікацією Дьюрі-Сальмона II стадія з прогресуванням або III стадія) у пацієнтів віком понад 65 років, для яких неприйнятна трансплантація стовбурових клітин і в яких наявна клінічна нейропатія на момент встановлення діагнозу, коли не прийнятне застосування талідоміду чи бортезоміду.

Множинна мієлома (ММ) - це рак, який утворюється у вигляді білих клітин крові (плазматичні клітини), які накопичуються в кістковому мозку та ведуть до його руйнування.

Показник захворюваності на ММ в Україні в 2012 р. склав 1,7 випадка на 100 000 населення, світовий стандарт складає 1,1 випадка на 100 000 населення. На початок 2013 року в Україні з діагнозом ММ зареєстровано 2979 пацієнтів (розповсюдженість 6,1 серед чоловіків та 7.0 серед жінок на 100 тис. населення). Захворюваність чоловіків та жінок суттєво не відрізняється, більшість пацієнтів віком понад 60 років. Смертність чоловічого населення дещо менша, ніж смертність жіночого (1,1 та 1,2 випадки на 100 000 відповідно). Супутні

захворювання: інфекційні хвороби, гіперкальціємія, переломи кісток, ниркова недостатність, тромбози. Фактори ризику: вік старше 70 років, афроамериканці, радіоактивне опромінення, генетична схильність, Основні методи лікування: протипухлинна медикаментозна терапія, променева терапія, гормони.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Доведено, що бендамустин в комбінації з препаратами має клінічну ефективність при хронічній лімфоцитарної лейкемії. Результати рандомізованого дослідження, метою якого було порівняння ефективності хлорамбуцилу та бендамустину в першій лінії терапії ХЛЛ, показали значно більшу загальну частоту відповіді у пацієнтів, які отримували бендамустин у порівнянні з хлорамбуцилом (59% проти 26%), кількість отриманих повних ремісій на тлі лікування бендамустином більш ніж в 15 разів перевищувала кількість повних ремісій після терапії хлорамбуцилом. Крім того, загальна частота ремісій в групі, яку лікували бендамустином, була у два рази більшою, ніж у групі, яка отримувала терапію хлорамбуцилом.

Бендамустин є ефективним для лікування в якості монотерапії або в комбінації з іншими лікарськими засобами у пацієнтів з повільно зростаючими НХЛ, при прогресуванні хвороби під час або після терапії ритуксимабом. Багато хто з цих пацієнтів були стійкі до інших протипухлинних ліків, також бендамустин був ефективний в комбінації з іншими препаратами для лікування пацієнтів з рецидивом захворювання після хіміотерапії.

Бендамустин в даний час використовується в якості лікування першого вибору множинної мієломи та, в поєднанні з преднізолоном, у пацієнтів старше 65 років при неефективності талідоміду або бортезомібу та відсутності можливості трансплантації стовбурових клітин.

У проспективне багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження було включено 131 пацієнт з прогресуючою множинною мієломою (II стадія з прогресуванням або III стадія за класифікацією Дьюрі-Сальмона). Терапію першої лінії бендамустину гідрохлоридом в поєднанні з преднізоном (схема БП) порівнювали з терапією мелфаланом і преднізоном (схема МП). Пацієнти, які отримували лікування бендамустином, мали більш тривалу медіану виживання без прогресування, ніж пацієнти, яких лікували мелфаланом (15 проти 12 місяців). Тривалість ремісії становила 18 місяців при схемі БП і 12 місяців при схемі МП.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпеки та ефективності застосування БендамусВіста, порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, по 25 мг або по 100 мг під час вагітності та в період лактації.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпеки та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Пригнічення функції кісткового мозку (Мієлосупресія)	Мієлосупресія є побічним ефектом різних методів лікування раку, включаючи бендамустин. Низька кількість білих кров'яних тілець (лейкопенія), еритроцитів (анемія) та тромбоцитів (тромбоцитопенія) дуже часто зустрічається при лікуванні бендамустином. Існує підвищений ризик інфікування при зниженні білих	Перед початком лікування бендамустином, перед кожним наступним курсом лікування і в інтервалах між курсами лікування необхідно перевіряти кількість тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів в крові.

	<p>кров'яних клітин. Можуть спостерігатись головні болі, болі в м'язах, кашель, біль в горлі, болюче сечовипускання.</p> <p>Може з'явитись втомлюваність та задишка при зменшенні червоних кров'яних клітин (анемія).</p> <p>У вас можуть виникати синці, крихітні точкові плями (петехії) на руках та ногах при зниженні тромбоцитів в крові, що може спричинити кровотечу.</p>	
<p>Інфекції (включаючи умовно-патогенні інфекції оперізувального герпесу, цитомегаловірусу, пневмоцистної пневмонії)</p>	<p>Існує підвищений ризик інфікування внаслідок зниження імунітету з причини зменшення кількості білих кров'яних клітин в крові. Повідомлялося про розвиток інфекцій, включаючи пневмонію та сепсис. Рідко інфекція призводила до госпіталізації, септичного шоку та летального наслідку. Можуть виникати цитомегаловірусна інфекція та реактивація вірусу герпесу.</p>	<p>Необхідно звернутись до свого лікаря при виникненні ознак інфекцій, зокрема, лихоманка, кашель, діарея, біль у горлі, а також загальна слабкість навіть при нормальній температурі тіла.</p>
<p>Реактивація гепатиту В</p>	<p>Повідомлялося про реактивацію вірусу гепатиту В у пацієнтів з хронічним перебігом захворювання, яка відбувається після лікування бендамустину гідрохлоридом. В окремих випадках спостерігалась гостра печінкова недостатність, у т.ч. з летальним наслідком.</p>	<p>Перш ніж почати лікування бендамустину гідрохлоридом, пацієнти мають пройти тест на гепатиту В. До початку лікування пацієнти з позитивними результатами тесту на гепатит В (в тому числі з активним захворюванням) і пацієнти з позитивним результатом щодо HBV-інфекції під час лікування мають проконсультуватися з лікарем (лікарем-гепатологом). Носії гепатиту В, які потребують лікування бендамустину гідрохлоридом, мають перебувати під ретельним наглядом для виявлення активних проявів інфекції HBV протягом усього курсу терапії та декількох місяців після закінчення терапії.</p>
<p>Печінкова недостатність</p>	<p>Немає даних щодо застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю. Застосування бендомустину може спричинити порушення функції печінки.</p>	<p>При серйозному пошкодженні клітин печінки протипоказано використовувати бендамустин. Необхідно контролювати функцію печінки до, та під час лікування бендамустином. Рекомендується зниження дози препарату на 30 % для пацієнтів з середнім ступенем печінкової недостатності (рівень білірубіну</p>

		в сироватці крові 1,2–3 мг/дл).
Тяжкі шкірні реакції	Бендамустин під час лікування може викликати тяжкі шкірні реакції різного ступеня важкості, які можуть призвести до летального ісходу. Повідомлялося про декілька випадків синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, що одержували терапію бендамустином гідрохлоридом у комбінації з іншими препаратами.	Необхідно повідомити свого лікаря, якщо під час лікування бендамустином з'явилися шкірні реакції.
Серцеві розлади, серцева недостатність, інфаркт міокарда та фібриляція передсердь	Під час лікування бендамустином відзначалися випадки інфаркту міокарда та серцевої недостатності з летальним наслідком.	Пацієнти із захворюваннями серця або з наявністю захворювань серця в анамнезі повинні знаходитися під ретельним медичним наглядом.
Синдром лізису пухлин	У Вас може з'явитись біль в попереку, кров в сечі або зменшення кількості сечі. При важкому перебігу хвороби організм не може очищатись від зруйнованих ракових клітин і це може призвести до порушення функції нирок та серця протягом 48 годин після застосування першої дози препарату.	Запобіжними заходами вважаються ретельний контроль ступеня зневоднення та біохімічного аналізу крові, зокрема рівнів калію та сечової кислоти.
Ниркова недостатність	Застосування бендомустину може спричинити порушення функції нирок.	Необхідно контролювати функцію нирок до, та під час лікування бендамустином. Згідно з даними фармакокінетики, немає потреби в корегуванні дози пацієнтам з кліренсом креатиніну > 10 мл/хв.
Анафілаксія	Бендамустин може викликати реакції гіперчутливості, які найчастіше проявляються алергічними запаленнями шкіри (дерматит), висипаннями (кропив'янка). Іншими ознаками можуть бути висипання, свербіж, почервоніння шкіри, набряк обличчя або губ, запаморочення, біль в животі, спині або в грудях. Рідко виникають серйозні алергічні реакції (анафілактичні та анафілактоїдні реакції), ознаками якої є озноб, сонливість, падіння артеріального тиску та надмірне потовиділення.	Негайно повідомте медичного працівника, якщо у вас виникли такі симптоми: почервоніння шкіри, затруднене дихання, набряк обличчя, губ, язика або гортані.
Вторинні злоякісні захворювання мієлодиспластичний синдром та гострий	Повідомлялося про виникнення вторинних пухлин у т. ч. про мієлодиспластичний синдром, мієлопроліферативні розлади, гостру мієлоїдну лейкемію та карциному бронхів, немеланомного раку шкіри.	Необхідне спостереження за станом пацієнта під час та після лікування бендамустином.

мієлоїдний лейкоз	Зв'язок із застосуванням бендамустину не визначений.	
-------------------	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

-

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Вплив під час вагітності та в період лактації	Бендамустин викликав генетичні порушення та вроджені вади в дослідженнях на тваринах. Ви не повинні використовувати бендамустин під час вагітності, у випадку лікування необхідна консультація лікаря щодо потенційного несприятливого впливу лікування для майбутньої дитини. Якщо ви жінка дітородного віку, ви повинні використовувати ефективний метод контрацепції як до, так і під час лікування. У випадку виникнення вагітності під час лікування бендамустином, негайно повідомте свого лікаря. Застосування бендамустину гідрохлориду в період лактації та годування груддю потрібно припинити.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарських засобів БендамусВіста, порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, по 25 мг або по 100 мг є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати не мають додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	25.06.20	Зведена таблиця проблем безпеки Було у RMP-2017010 версія 01:	Оновлено:
		Основні проблеми безпеки	- ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ: додано інформацію щодо ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА.
		Важливі ідентифіковані ризики	- МОДУЛЬ CV. ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИЙ ДОСВІД: додано інформацію у CV.2. Експозиція у післяреєстраційному періоді (за винятком досліджень) щодо експозиції ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ БендамусВіста.
		Важливі потенційні ризики	- МОДУЛЬ CVIII. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ. Зведена таблиця проблем безпеки.
		Відсутня інформація	Основні проблеми безпеки оновлено згідно інформації щодо ризиків на діючу речовину <i>Bendamustine hydrochloride</i> , яка
		Серцеві розлади Гіперчутливість Інфекції Мієлосупресія Шкірні реакції Синдром лізису пухлин	
		Печінкова недостатність Порушення функції нирок Вторинні пухлини	
		Вплив на інші раси Вплив під час вагітності та в період	

		<p>лактації Пацієнти віком до 18 років</p> <p>Стало у RMP-2017010 версія 1.0:</p> <p>Основні проблеми безпеки*</p> <table border="1"> <tr> <td>Важливі ідентифіковані ризики</td> <td>Мієлосупресія Інфекції (включаючи умовно-патогенні інфекції оперізувального герпесу, цитомегаловірусу, пневмоцистної пневмонії) Реактивація гепатиту В Печінкова недостатність Тяжкі шкірні реакції Синдром лізису пухлин Ниркова недостатність Анафілаксія Вторинні злоякісні захворювання</td> </tr> <tr> <td>Важливі потенційні ризики</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Відсутня інформація</td> <td>Вплив під час вагітності та в період лактації</td> </tr> </table>	Важливі ідентифіковані ризики	Мієлосупресія Інфекції (включаючи умовно-патогенні інфекції оперізувального герпесу, цитомегаловірусу, пневмоцистної пневмонії) Реактивація гепатиту В Печінкова недостатність Тяжкі шкірні реакції Синдром лізису пухлин Ниркова недостатність Анафілаксія Вторинні злоякісні захворювання	Важливі потенційні ризики	-	Відсутня інформація	Вплив під час вагітності та в період лактації	<p>відображена в RMP Version 3.1 dated 20.02.2019, оприлюднену на сайті https://www.hma.eu/464.html.</p> <p>- ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ; - ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Внесено інформацію згідно оновленим основним проблемам безпеки для ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ БендамусВіста. - ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ: Додаток 2. Інструкції для медичного застосування ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ БендамусВіста. Додаток 3. Оновлено інформацію щодо реєстраційного статусу ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ БендамусВіста. Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані.</p>
Важливі ідентифіковані ризики	Мієлосупресія Інфекції (включаючи умовно-патогенні інфекції оперізувального герпесу, цитомегаловірусу, пневмоцистної пневмонії) Реактивація гепатиту В Печінкова недостатність Тяжкі шкірні реакції Синдром лізису пухлин Ниркова недостатність Анафілаксія Вторинні злоякісні захворювання								
Важливі потенційні ризики	-								
Відсутня інформація	Вплив під час вагітності та в період лактації								
1.1	14.09.20	<p>Важливі ідентифіковані ризики: -Серцеві розлади, серцева недостатність, інфаркт міокарда та фібриляція передсердь. -Вторинні злоякісні захворювання, мієлодиспластичний синдром та гострий мієлоїдний лейкоз.</p>	<p>Оновлено: МОДУЛЬ CVIII. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ. Зведена таблиця проблем безпеки. Основні проблеми безпеки оновлено: додано ризик «Серцеві розлади, серцева недостатність, інфаркт міокарда та фібриляція передсердь»; відкориговано формулювання ризику «Вторинні злоякісні захворювання, мієлодиспластичний синдром та гострий мієлоїдний лейкоз», згідно інформації щодо ризиків на діючу речовину Bendamustine hydrochloride, яка відображена в RMP Version 3.1 dated 20.02.2019, оприлюднену на сайті https://www.hma.eu/464.html - ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ; - ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Внесено інформацію згідно оновленим основним проблемам безпеки для ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ БендамусВіста.</p>						
2.0	10.02.22		<p>Оновлено: - ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ: вилучено інформацію щодо ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА. - МОДУЛЬ CV. ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИЙ ДОСВІД: вилучено інформацію у CV.2. Експозиція у післяреєстраційному періоді (за винятком досліджень) щодо експозиції ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА та ЛЗ</p>						

			<p>БендамусВіста.</p> <p>- ЧАСТИНА V. ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ;</p> <p>- ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Вилучено інформацію щодо ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА.</p> <p>- ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ:</p> <p>Додаток 2. Вилучено Інструкцію для медичного застосування ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА, оновлено Проект інструкції для медичного застосування ЛЗ БендамусВіста.</p> <p>Додаток 3. Оновлено: вилучено інформацію щодо ЛЗ БЕНДАМУСТИН-ВІСТА.</p>
2.1	03.11.22	-	<p>Оновлено: Модуль CV. Післяреєстраційний досвід.</p> <p>VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками</p> <p>Додаток 2. Проект інструкції для медичного застосування ЛЗ БендамусВіста.</p>
2.2	20.03.23	-	<p>Оновлено:</p> <p>ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ.</p> <p>VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.</p> <p>Додаток 3 (оновлено/доповнено).</p>