

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lynetoril, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru.

Jedna fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru.

1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru po rozpuszczeniu zgodnie z punktem 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, mikrokrystaliczny proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C według klasyfikacji Bineta)– jako leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną jest niewskazana.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu - jako monoterapia u pacjentów, u których progresja choroby nastąpiła w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salmon –jako leczenie pierwszego rzutu) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie spełniają kryteriów do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz którzy w momencie rozpoznania mają objawy istotnej klinicznie neuropatii, uniemożliwiającej zastosowanie leczenia zawierającego talidomid lub bortezomib.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Podawanie w postaci wlewu dożylnego przez 30-60 minut (patrz punkt 6.6).

Podawanie infuzji musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Upośledzenie czynności szpiku wiąże się ze zwiększeniem toksyczności hematologicznej chemioterapii. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi spadnie odpowiednio do wartości  $< 3000/\mu\text{l}$  lub  $< 75000/\mu\text{l}$  (patrz punkt 4.3).

Monoterapia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Chlorowodorek bendamustyny w dawce  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia; co 4 tygodnie.

Monoterapia chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu opornego na rytuksymab.

Chlorowodorek bendamustyny w dawce  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi.

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4. cyklu leczenia; co 4 tygodnie.

Leczenie należy zakończyć lub odroczyć, jeśli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi spadnie odpowiednio do wartości < 3 000/μl lub < 75 000/μl. Leczenie może być kontynuowane, jeśli liczba leukocytów wzrośnie do wartości > 4 000/μl, a liczba płytek krwi do wartości > 100 000/μl.

Najmniejsza wartość leukocytów i płytek krwi osiągana jest po 14-20 dniach, a ich regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle monitorowanie morfologii krwi w trakcie przerw w leczeniu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy stopień toksyczności w skali CTC osiągnięty w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia 3. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest modyfikacja dawki leku, należy podać obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę 1, lub 2, dnia odpowiedniego cyklu leczenia.

#### *Niewydolność wątroby*

Dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zaleca się zmniejszenie dawki o 30% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2-3,0 mg/dl). Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0mg/dl) (patrz punkt 4,3).

#### *Niewydolność nerek*

Dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczności dostosowywania dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Lynetoril u dzieci i młodzieży.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rozpuszczania, rozcieńczania i podawania produktu leczniczego – patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).

Żółtaczka.

Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i znaczne zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów i(lub) płytek krwi odpowiednio do wartości < 3 000/μl lub < 75 000/μl).

Duże zabiegi chirurgiczne w okresie krótszym niż 30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Zakażenia, w szczególności przebiegające z leukopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Mielosupresja*

U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może wystąpić mielosupresja. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu monitorować liczbę leukocytów, płytek krwi stężenie hemoglobiny i liczbę neutrofili. Zalecana liczba leukocytów i(lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio  $>4\ 000/\mu$  lub  $>10\ 000/\mu\text{l}$ .

##### *Zakażenia*

Odnotowano wystąpienie zakażeń, w tym zapalenia płuc i posocznicy. W rzadkich przypadkach zakażenie prowadziło do hospitalizacji, wstrząsu septycznego i śmierci. Pacjenci z neutropenią i(lub) limfopenią, poddani leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, są bardziej podatni na zakażenia. Pacjentom z mielosupresją, poddanym leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, należy doradzić skontaktowanie się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego.

##### *Odczyny skórne*

Odnotowano wystąpienie odczynów skórnych, takich jak wysypka, toksyczne reakcje skórne i osutka pęcherzowa. Niektóre odczyny wystąpiły po podaniu chlorowodorku bendamustyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zatem ich dokładny związek przyczynowo-skutkowy nie jest pewny. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą postępować i nasilać się w przypadku dalszego leczenia. W przypadku nasilenia się odczynów skórnych, leczenie Lynetoril należy przerwać. W przypadku podejrzenia, że wystąpienie ciężkich odczynów skórnych ma związek z chlorowodorkiem bendamustyny, leczenie należy przerwać.

##### *Pacjenci z zaburzeniami serca*

W przypadku leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi i stosować suplementację potasu, gdy jego stężenie zmniejszy się poniżej 3,5 mEq/l. Należy wykonać badanie EKG.

##### *Nudności, wymioty*

Można podawać leki przeciwwymiotne, jako objawowe leczenie nudności i wymiotów.

##### *Zespół rozpadu guza*

W badaniach klinicznych odnotowano wystąpienie zespołu rozpadu guza związanego z leczeniem chlorowodorkiem bendamustyny. Jego początek pojawia się w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki chlorowodorku bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci. Środki zapobiegawcze obejmują zapewnienie odpowiedniego stanu nawodnienia, dokładny monitoring parametrów biochemicznych krwi, a w szczególności stężenia potasu i kwasu moczowego. Można rozważyć zastosowanie allopurinolu w trakcie pierwszych 1-2 tygodni leczenia produktem leczniczym Lynetoril, nie jest to jednak uznane za rutynowe postępowanie. Zgłoszono jednak kilka przypadków wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy rozplywnej naskórka po jednoczesnym podaniu bendamustyny i allopurinolu.

##### *Anafilaksja*

W badaniach klinicznych często występowały reakcje związane z infuzją chlorowodorku bendamustyny. Objawy są zazwyczaj łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjentów o objawy wskazujące na wystąpienie reakcji związanych z wlewem. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, w trakcie kolejnych cykli leczenia należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających wystąpieniu ciężkich reakcji, takich jak podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i glikokortykosteroidów. Pacjentom, u których wystąpił trzeci lub wyższy stopień reakcji nadwrażliwości, zazwyczaj nie podawano ponownie leku.

##### *Antykoncepcja*

Chlorowodorek bendamustyny wykazuje działanie teratogenne i mutagenne. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować prób spłodzenia dziecka w trakcie leczenia

oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni zasięgnąć porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

#### *Wynaczynienie*

Podanie pozanaczyniowe powinno być natychmiast przerwane. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie należy schłodzić okolice objęte wynaczynieniem. Ramię należy unieść. Nie ma wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, na przykład z zastosowaniem glikokortykosteroidów.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas podawania produktu leczniczego Lynetoril z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania produktu leczniczego Lynetoril i(lub) jednocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia pogarszający ogólny stan zdrowia lub zaburzający czynność szpiku kostnego pacjenta może nasilić toksyczność produktu leczniczego Lynetoril.

Skojarzenie produktu leczniczego Lynetoril z cyklosporyną lub takrolimusem może prowadzić do nasilenia immunosupresji z ryzykiem wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie zdolności wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywe wirusy oraz zwiększenie ryzyka zakażeń mogących prowadzić do śmierci. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których choroba podstawowa powoduje immunosupresję.

Bendamustyna metabolizowana jest z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 ( CYP) (patrz punkt 5.2). Z tego powodu istnieje możliwość wystąpienia interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir, cymetydyna.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Lynetoril.

Mężczyźni nie powinni podejmować prób splotnienia dziecka w trakcie leczenia produktem leczniczym Lynetoril oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny zaleca się zasięgnięcie porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności wywołanej produktem leczniczym Lynetoril.

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych na temat stosowania chlorowodorku bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych chlorowodorek bendamustyny powodował śmierć zarodka i płodu, wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Lynetoril nie powinien być stosowany w trakcie ciąży bez wyraźnej konieczności. Należy poinformować matkę o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Lynetoril jest bezwzględnie konieczne w trakcie ciąży lub gdy pacjentka zaszła w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować ją o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poddać dokładnemu monitorowaniu. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego produkt leczniczy Lynetoril jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Lynetoril.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny zgłaszano wystąpienie ataksji, obwodowej neuropatii i senności (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów, że w przypadku wystąpienia tych objawów należy unikać czynności potencjalnie niebezpiecznych, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodorku bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Tabela poniżej przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem chlorowodorku bendamustyny.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA    | Bardzo często<br>≥1/10           | Często<br>≥1/100 do<br><1/10                                                  | Niezbyt często<br>≥1/1 000 do<br><1/100 | Rzadko<br>≥1/10 000 do<br><1/1 000                    | Bardzo rzadko<br><1/10 000                                                                                                                | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> | Zakażenia NOK*                   |                                                                               |                                         | Posocznica                                            | Pierwotne atypowe zapalenie płuc                                                                                                          |                                                                              |
| Nowotwory łagodne, złośliwe               |                                  | Zespół rozpadu guza                                                           |                                         |                                                       |                                                                                                                                           |                                                                              |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego        | Leukopenia NOK*, Trombocytopenia | Krwotok, Niedokrwistość, Neutropenia                                          |                                         |                                                       | Hemoliza                                                                                                                                  |                                                                              |
| Zaburzenia układu immunologicznego        |                                  | Nadwrażliwość NOK*                                                            |                                         | Reakcje anafilaktyczne, Reakcje rzekomoanafilaktyczne | Wstrząs anafilaktyczny                                                                                                                    |                                                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego               |                                  | Bezsenna                                                                      |                                         | Senność, Bezgłos                                      | Zaburzenia smaku, Parestezje, Obwodowa neuropatia czuciowa, Zespół antycholinergiczny, Zaburzenia neurologiczne, Ataksja, Zapalenie mózgu |                                                                              |
| Zaburzenia serca                          |                                  | Zaburzenia czynności serca, takie jak palpacje, dławica piersiowa, Zaburzenia | Wysiłek do osierdza                     |                                                       | Tachykardia, Zawał mięśnia sercowego, Niewydolność serca                                                                                  |                                                                              |

|                                                                |                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                                           |                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                                                                                         | rytmu<br>Niedociśnienie tętnicze,<br>Nadciśnienie tętnicze                                                | Ostra niewydolność krążenia                                                               | Zapalenie żył                                                       |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                                                                                         | Zaburzenie czynności płuc                                                                                 |                                                                                           | Zwłóknienie płuc                                                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności,<br>Wymioty                                                                                    | Biegunka,<br>Zaparcie,<br>Zapalenie jamy ustnej                                                           |                                                                                           | Krwotoczne zapalenie przełyku,<br>Krwawienie z przewodu pokarmowego |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                                                                                         | Łysienie,<br>Zaburzenia skórne<br>NOK*                                                                    | Rumień,<br>Zapalenie skóry, Świąd,<br>Wysypka plamisto – grudkowa,<br>Nadmierna potliwość |                                                                     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         |                                                                                                         | Zanik miesiączki                                                                                          |                                                                                           | Bezpłodność                                                         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Zapalenie błon śluzowych,<br>Osłabienie,<br>Gorączka                                                    | Ból,<br>Dreszcze,<br>Odwodnienie, Brak łaknienia                                                          |                                                                                           | Niewydolność wielonarządowa                                         |
| Badania diagnostyczne                                          | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny,<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny,<br>Zwiększenie stężenia mocznika | Zwiększenie aktywności AST, ALT, fosfatazy zasadowej,<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny,<br>Hipokaliemia |                                                                                           |                                                                     |

\*NOK = nieopisane w innej kategorii

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka u pacjentów otrzymujących bendamustynę w skojarzeniu z allopurinolem lub z allopurinolem i rytuksymabem.

Stosunek CD4/CD8 może ulec zmniejszeniu. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. Ryzyko zakażenia (np. wirusem półpaśca) u pacjentów z immunosupresją może ulec zwiększeniu.

Zgłoszono pojedyncze przypadki wystąpienia martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, zespołu rozpadu guza i anafilaksji.

Istnieją zgłoszenia na temat wystąpienia guzów wtórnych, w tym zespołu mielodysplastycznego, zaburzeń mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej i raka oskrzeli. Nie ustalono ich związku z leczeniem produktem leczniczym Lynetoril.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49 21 301, faks (22) 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

### **4.9 Przedawkowanie**

Podczas podawania produktu leczniczego Lynetoril w 30 minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Zaburzenia serca stopnia 2. w klasyfikacji CTC z odpowiadającymi im zmianami niedokrwiennymi w EKG uznane zostały za zaburzenia ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30 minutowym wlewie dożylnym 1. i 2. dnia co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>. Trombocytopenia 4. stopnia stanowiła toksyczność ograniczającą dawkę. W tym schemacie kardiotoksyczność nie ograniczała dawki.

Postępowanie przy przedawkowaniu

Nie istnieje swoista odtrutka. Skutecznymi sposobami ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być przeszczep szpiku kostnego, transfuzje (płytki, koncentrat czerwonych krwinek) lub podanie krwiotwórczych czynników wzrostu.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu w procesie dializy tylko w niewielkim stopniu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, kod ATC: L01AA09

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym środkiem przeciwnowotworowym o wyjątkowym działaniu. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze polega przede wszystkim na tworzeniu wiązań krzyżowych w pojedynczej i podwójnej nici DNA na drodze alkilacji. W wyniku tego dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy DNA i jego naprawy. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny wykazano w kilku badaniach *in vitro* z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (rak piersi, niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i różne typy białaczki) i w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

Chlorowodorek bendamustyny charakteryzuje się innym profilem działania w liniach ludzkich komórek nowotworowych niż pozostałe leki alkilujące. Nie wykazano lub wykazano w bardzo niewielkim stopniu oporność krzyżową na substancję czynną w ludzkich liniach komórek nowotworowych o różnych mechanizmach oporności, co przynajmniej częściowo wynika z względnie trwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że brak jest pełnej oporności krzyżowej między bendamustyną a antracyklinami, lekami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba ocenianych w badaniach pacjentów była niewielka.

*Przewlekła białaczka limfocytowa*

Wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucilem. W prospektywnym, wielośrodowym badaniu



randomizowanym uczestniczyło 319 wymagających leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, którzy nie byli wcześniej leczeni. Leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem chlorowodorku bendamustyny (BEN) w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>, podanego dożylnie w dniu 1. i 2. cyklu leczenia, porównano z leczeniem chlorambucilem (CLB) w dawce 0,8 mg/kg, podanym w dniu 1. i 15. cyklu leczenia - przez 6 cykli w obu ramionach badania. W celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza pacjenci otrzymywali allopurinol. U pacjentów otrzymujących BEN odnotowano znacząco dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów otrzymujących CLB (21,5 w stosunku do 8,3 miesięcy,  $p < 0,0001$  podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się w sposób istotny statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wynosi 19 miesięcy dla pacjentów otrzymujących BEN i 6 miesięcy dla pacjentów otrzymujących CLB. W ocenie bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono wystąpienia niespodziewanych działań niepożądanych odnośnie charakteru ani częstości występowania. U 34% pacjentów zmniejszono dawkę BEN. Leczenie BEN przerwano u 3,9% pacjentów ze względu na wystąpienie reakcji alergicznych.

#### *Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu*

Wskazanie do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu oparte jest na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W kluczowym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu otwartym 100 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi o powolnym przebiegu, opornymi na leczenie rytuksymabem, podawanym w monoterapii lub terapii skojarzonej, otrzymywało BEN jako jedyny lek. Mediana liczby wcześniejszych otrzymanych przez pacjentów cykli chemoterapii lub terapii biologicznej wynosiła 3. Mediana liczby wcześniejszych cykli zawierających rytuksymab wynosiła 2. W ciągu 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem u pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub wystąpiła progresja nowotworu. Dożylna dawka BEN wynosiła 120 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 2. cyklu leczenia, w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas trwania leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Łączny odsetek odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych (remisji całkowitych oraz remisji całkowitych niepotwierdzonych) i 58% odpowiedzi częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. BEN podawany w tej dawce i w tym schemacie był ogólnie dobrze tolerowany.

Omawiane wskazanie jest również oparte na wynikach innego, prospektywnego, wieloośrodkowego, otwartego badania z udziałem 77 pacjentów. Populacja badanych pacjentów była bardziej heterogenna i obejmowała chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu i po transformacji w postaci o wyższym stopniu złośliwości, odporne na leczenie rytuksymabem, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Po poprzednim leczeniu rytuksymabem u pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub wystąpiła progresja nowotworu w ciągu 6 miesięcy albo wystąpiły działania niepożądane. Mediana liczby wcześniejszych cykli chemoterapii lub terapii biologicznej wynosiła 3. Mediana liczby wcześniejszych cykli zawierających rytuksymab wynosiła 2. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76% z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

#### *Szpiczak mnogi*

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Porównano leczenie pierwszego rzutu chlorowodorkiem bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem (BP) i leczenie za pomocą melfalanu i prednizonu (MP). Kwalifikacja do przeszczepu, jak również współchorobowość nie odgrywały roli przy włączeniu pacjentów do badania. Podawano dożylnie chlorowodorek bendamustyny w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 2. cyklu leczenia, lub melfalan w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. cyklu leczenia, każdy w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależał od odpowiedzi i wynosił średnio 6,8 cykli w grupie leczonej według schematu BP i 8,7 cykli w grupie leczonej według schematu MP.

U pacjentów leczonych według schematu BP wartość mediany czasu przeżycia bez progresji choroby jest większa niż u pacjentów otrzymujących schemat MP (15 [95% CI 12-21] w porównaniu do 12 [95% CI 10-14] miesięcy) ( $p = 0,0566$ ). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosi 14 miesięcy przy leczeniu według schematu BP i 9 miesięcy przy leczeniu według schematu MP. Czas trwania remisji wynosi 18 miesięcy przy leczeniu według schematu BP i 12 miesięcy przy leczeniu według schematu MP. Całkowity czas przeżycia nie różni się znacząco (35 miesięcy dla schematu BP i 33 miesiące dla schematu MP). Tolerancja w obu ramionach badania była zgodna ze znanymi profilami bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych ze znacząco częstszą redukcją dawki w grupie leczonej według schematu BP.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji  $t_{1/2\beta}$  po 30 minutowym wlewie dożylnym dawki 120 mg/m<sup>2</sup>, podanej 12 osobom wynosił 28,2 minuty.

Po 30 minutowym wlewie dożylnym centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W warunkach stanu równowagi po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8–20,5 l. Ponad 95% substancji wiązana jest z białkami osocza (głównie albuminami).

### Metabolizm

Główną drogą metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. W metabolizmie wątrobowym z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP) powstają Ndemetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna. Kolejną główną drogą metabolizmu bendamustyny jest sprzężanie z glutationem.

W badaniach *in vitro* bendamustyna nie hamuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4.

### Eliminacja

Średni klirens całkowity po podaniu 12 osobom 30 minutowego wlewu dożylnego w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wykrywano w moczu w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano pod względem ich ilości wydalonej z moczem w następującej kolejności: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > metabolit będący produktem utleniania > N-demetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają głównie metabolity o charakterze polarnym.

### Niewydolność wątroby

U pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z łagodną postacią niewydolności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl) parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie parametrów  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , objętości dystrybucji i klirensu w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność w stosunku do stężenia bilirubiny w surowicy.

### Niewydolność nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min, w tym pacjentów dializowanych, nie stwierdzono znaczących różnic odnośnie parametrów  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , objętości dystrybucji i klirensu w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

### Osoby w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach histologicznych na psach stwierdzono makroskopowo widoczne przekrwienie błony śluzowej i krwotoki w przewodzie pokarmowym. Badania mikroskopowe wykazały rozległe zmiany w tkance limfatycznej, wskazujące na immunosupresję oraz zmiany cewkowe w obrębie nerek i jąder, jak również zmiany atroficzne i martwicze w nabłonku gruczołu krokowego.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne.

Bendamustyna indukuje aberracje chromosomowe i wywiera działanie mutagenne *in vivo* oraz *in vitro*.

Badania długoterminowe na samicach myszy wykazały działanie rakotwórcze bendamustyny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol.

## 6.2 Niegodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

3 lata dla produktu przechowywanego w opakowaniu zamkniętym.

Proszek powinien być rozpuszczony natychmiast po otwarciu fiolki.

Uzyskany koncentrat powinien być natychmiast rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu.

Roztwór do infuzji

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu trwałość chemiczna i fizyczna zachowana była przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C i względnej wilgotności powietrza 60% lub przez 1 dzień w temperaturze 2°C do 8°C w workach polietylenowych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powinien być wykorzystany natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik, a produkt nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, o ile rozpuszczenie i rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy w zamkniętym opakowaniu zewnętrznym nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bursztynowego typu I o pojemności 20 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej i wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Fiolki ze szkła bursztynowego typu I o pojemności 50 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej i wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Fiolki o pojemności 20 ml zawierają 25 mg chlorowodoru bendamustyny i dostępne są w opakowaniach po 1, 5, 10 i 20 fiolek.

Fiolki o pojemności 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i dostępne są w opakowaniach po 1 i 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowywania produktu leczniczego Lynetoril należy unikać wdychania, kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone części ciała należy dokładnie umyć wodą z mydłem, oczy należy przemyć roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) z nieprzepuszczalną dla płynów jednorazową folią absorbcyjną. Personel w ciąży nie powinien być dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%), a następnie podać we wlewie dożylnym. Należy zastosować techniki aseptyczne.

1. Rozpuszczenie

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Lynetoril, zawierającej 25 mg bendamustyny chlorowodorku, należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Lynetoril, zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodorku, należy rozpuścić w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuszczony koncentrat zawiera 2,5 mg chlorowodorku bendamustyny w 1 ml i ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu.

2. Rozcieńczenie

Bezpośrednio po uzyskaniu klarownego roztworu (zazwyczaj po 5 – 10 minutach) należy rozcieńczyć całkowitą zalecaną dawkę produktu leczniczego Lynetoril 0,9% roztworem NaCl do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt leczniczy Lynetoril powinien być rozcieńczany 0,9% roztworem NaCl, a nie jakimkolwiek innym roztworem do wstrzykiwań.

3. Podanie

Roztwór należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut.

Fiolki przeznaczone są do użytku jednorazowego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wiedeń  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21895

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.06.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.05.2015