

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bendamustine Sandoz, 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.

1ml 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-Salmona – 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

##### Dawkowanie

##### *Monoterapia przewlekłej białaczki limfocytowej*

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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. - 4. cyklu

leczenia; co 4 tygodnie.

#### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia zależy od wskazania i uzyskanej odpowiedzi na leczenie (patrz także punkt 5.1).

#### *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 do 3,0 mg/dl).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy  $>3,0$  mg/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*

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności chlorowodoru bendamustyny u dzieci. Dostępne obecnie dane nie są wystarczające do określenia zalecanego dawkowania produktu leczniczego Bendamustine Sandoz.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### Sposób podawania

Podawanie w infuzji dożylniej przez 30-60 minut (patrz punkt 6.6).

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

Zaburzenia czynności szpiku wiążą się ze zwiększeniem toksyczności hematologicznej chemioterapii. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio do wartości  $<3000/\mu\text{l}$  lub  $<75\ 000/\mu\text{l}$  (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy zakończyć lub odroczyć, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio do wartości  $<3000/\mu\text{l}$  lub  $<75\ 000/\mu\text{l}$ . Leczenie można kontynuować, jeśli liczba leukocytów zwiększy się do  $>4000/\mu\text{l}$ , a liczba płytek krwi będzie  $>100\ 000/\mu\text{l}$ .

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

W razie wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć na podstawie najwyższego stopnia toksyczności w skali CTC (ang. common toxicity criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia 3. stopnia toksyczności wg CTC zaleca się zmniejszenie dawki o 50%, a w przypadku 4. stopnia toksyczności wg CTC zaleca się przerwanie leczenia.

Jeśli konieczna jest modyfikacja dawki produktu leczniczego, należy podać obliczoną indywidualnie, zmniejszoną dawkę w 1. i 2. dniu odpowiedniego cyklu leczenia.

Instrukcja rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną

w punkcie 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 <3000/ $\mu$ l lub <75 000/ $\mu$ l).

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 neutrofilów. Zalecana liczba leukocytów i (lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio >4000/ $\mu$  lub >10 000/ $\mu$ l.

##### *Zakażenia*

U pacjentów otrzymujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc) i oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Stosowanie chlorowodorku bendamustyny może spowodować długotrwałą limfopenię (<600/ $\mu$ l) i małą liczbę limfocytów T CD4-dodatnich (pomocniczych komórek T) (<200/ $\mu$ l) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zmiany te są większe, gdy bendamustyna podawana jest razem z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i małą liczbą limfocytów T CD4-dodatnich w wyniku leczenia chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na (oportunistyczne) zakażenia. U pacjentów z małą liczbą (<200/ $\mu$ l) limfocytów T CD4+ należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP). U wszystkich pacjentów w trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W razie wystąpienia objawów zakażeń (oportunistycznych) należy rozważyć przerwanie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

##### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)*

Po wdrożeniu leczenia chlorowodorkiem bendamustyny u pacjentów będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie chlorowodorkiem bendamustyny, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8).

### *Odczyny skórne*

Odnotowano wystąpienie odczynów skórnych, takich jak wysypka, ciężkie reakcje skórne i osutka pęcherzowa. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens–Johnson syndrome, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Lekarz prowadzący powinien poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz zalecić im niezwłoczne zwrócenie się o pomoc medyczną w razie ich wystąpienia. Niektóre odczyny wystąpiły po podaniu chlorowodoru bendamustyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zatem ich dokładny związek przyczynowo-skutkowy nie jest pewny. Jeśli wystąpią odczyny skórne, mogą postępować i nasilać się podczas dalszego leczenia. W przypadku nasilenia się odczynów skórnych, leczenie produktem Bendamustine Sandoz należy przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o podejrzanym związku z chlorowodorkiem bendamustyny, leczenie należy przerwać.

### *Zaburzenia serca*

U pacjentów z zaburzeniami serca należy podczas leczenia chlorowodorkiem bendamustyny dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi i stosować suplementację potasu, gdy jego stężenie zmniejszy się poniżej 3,5 mEq/l. Należy wykonać badanie EKG. Podczas leczenia chlorowodorkiem bendamustyny notowano śmiertelne przypadki zawału mięśnia sercowego i niewydolności serca. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów z chorobami serca występującymi obecnie lub w wywiadzie.

### *Nudności, wymioty*

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

### *Zespół rozpadu guza*

W badaniach klinicznych odnotowano wystąpienie zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome) związanego z leczeniem chlorowodorkiem bendamustyny. Jego początek pojawia się w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki chlorowodoru bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci. Środki zapobiegawcze, takie jak odpowiednie nawodnienie, dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, a w szczególności stężenia potasu i kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopurynol i razburykaza). Zgłoszono jednak kilka przypadków wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka po jednoczesnym podaniu bendamustyny i allopurynolu.

### *Anafilaksja*

W badaniach klinicznych często występowały reakcje związane z infuzją chlorowodoru 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 infuzją. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, 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 spółdzenia 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 niepłodności.

### *Wynacznienie*

Podanie pozanaczyniowe powinno być natychmiast przerwane. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie należy schłodzić okolice objęte wynacznieniem. 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 Bendamustine Sandoz z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania produktu leczniczego Bendamustine Sandoz 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 Bendamustine Sandoz.

Skojarzenie produktu leczniczego Bendamustine Sandoz 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 lub cymetydyna.

### *Dzieci i młodzież*

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

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

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania chlorowodoru bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych chlorowodorek bendamustyny powodował śmierć zarodka i płodu, wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Bendamustine Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w ciąży należy poinformować o istnieniu zagrożenia dla płodu. Jeśli podawanie produktu leczniczego Bendamustine Sandoz jest bezwzględnie konieczne w trakcie ciąży lub gdy pacjentka zaszła w ciążę w trakcie leczenia, należy ją poinformować o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poddać dokładnemu monitorowaniu. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka kobiecego, dlatego stosowanie produktu leczniczego Bendamustine Sandoz w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem leczniczym Bendamustine Sandoz.

### Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem leczniczym Bendamustine Sandoz.

Mężczyźni nie powinni podejmować prób spłodzenia dziecka w trakcie leczenia produktem leczniczym Bendamustine Sandoz i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności wywołanej produktem leczniczym Bendamustine Sandoz.

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

Produkt leczniczy Bendamustine Sandoz ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny zgłaszano wystąpienie ataksji, obwodowej neuropatii i senności (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów, że w razie wystąpienia tych objawów powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie 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, dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia NOK*, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Posocznica	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zespół rozpadu guza	Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia NOK*, trombocytopenia, limfopenia	Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego	Hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość NOK*		Reakcje anafilaktyczne reakcje rzekomoanafilaktyczne	Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsennaść, zawroty głowy		Senność, bezgłos	Zaburzenia smaku, parestezje,	

					obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		Zaburzenia czynności serca, takie jak kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Wysięk do osierdzia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca		Tachykardia	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		Ostra niewydolność krążenia	Zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zaburzenie czynności płuc			Zwłóknienie płuc	Zapalenie płuc, Krwawienie do pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Wymioty	Biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej			Krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka		Rumień, zapalenie skóry, świąd wysypka plamisto – grudkowa, nadmierna potliwość		Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zanik miesiączki			Nieplodność	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Zapalenie błon śluzowych,	Ból, dreszcze, odwodnienie			Niewydolność wielonarządowa	

podania	zmęczenie, gorączka	nie, brak łaknienia				
Badania diagnostycz- ne	Zmniejsze- nie stężenia hemoglobi- -ny zwiększe- nie stężenia kreatyniny, zwiększe- nie stężenia moczniaka	Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

\*NOK = nieopisane w innej kategorii

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zgłoszono pojedyncze przypadki martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym oraz zespołu rozpadu guza i anafilaksji.

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę), obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

#### 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.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podczas podawania produktu leczniczego Bendamustine Sandoz w 30-minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Zaburzenia serca stopnia 2.

W klasyfikacji CTC z odpowiadającymi im zmianami niedokrwienymi w EKG uznane zostały za zaburzenia ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowej infuzji dożylniej 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 kardiotoxyczność 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

#### Mechanizm działania

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.

#### Działania farmakodynamiczne

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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Przewlekła białaczka limfocytowa*

Wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucilem. W prospektywnym, wieloośrodkowym 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 chlorowodoru 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 allopurynol. 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, wielośrodkowego, 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, wielośrodkowym, 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-minutowej infuzji dożylniej 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 mono- i dihydroksybendamustyny. W metabolizmie wątrobowym z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP) powstają N-demetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna. Kolejną główną drogą metabolizmu bendamustyny jest sprzężenie z glutationem.

W badaniach *in vitro* bendamustyna nie hamuje CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4.

### Eliminacja

Średni klirens całkowity po podaniu 12 osobom 30-minutowej infuzji dożylniej 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 wydalanej w moczu 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 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

2 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, chyba że metoda otwarcia, rozpuszczenia i rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

### 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 oranżowego typu I o pojemności 20 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Fiolki ze szkła oranżowego 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 w ochronnym plastikowym opakowaniu ONCO-SAFE lub bez takiego opakowania.

Fiolki o pojemności 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i dostępne są w opakowaniach po 1 i 5 fiolek w ochronnym plastikowym opakowaniu ONCO-SAFE lub bez takiego opakowania.

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 Bendamustine Sandoz 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 absorpcyjną. 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 w infuzji dożylniej. Należy zastosować techniki aseptyczne.

#### 1. Rozpuszczenie

Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Bendamustine Sandoz z 25 mg bendamustyny chlorowodoru należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie. Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Bendamustine Sandoz ze 100 mg bendamustyny chlorowodoru należy rozpuścić w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie. Rozpuszczony koncentrat zawiera 2,5 mg chlorowodoru 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 Bendamustine Sandoz 0,9% roztworem NaCl do

uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt leczniczy Bendamustine Sandoz powinien być rozcieńczony 0,9% roztworem NaCl, a nie jakimkolwiek innym roztworem do wstrzykiwań.

### 3. Podanie

Roztwór należy podawać w infuzji dożylniej 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 21896

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2.06.2014 r.

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

19.04.2018 r.