

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

1fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodorku (w postaci bendamustyny chlorowodorku jednowodnego).

1fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodorku (w postaci bendamustyny chlorowodorku jednowodnego).

1 ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodorku jeśli zastosowano się do wskázówek dotyczących rekonstytucji, opisanych w punkcie 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, mikrokrystaliczny proszek.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie pierwszego wyboru przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego wyboru w skojarzeniu z prednizonem, u chorych w wieku powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

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

Lek należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6).

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

Zahamowanie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenie nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ $\mu$ l lub 75 000/ $\mu$ l (patrz punkt 4.3).

#### Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu; co 4 tygodnie.

#### Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2.; co 3 tygodnie.

#### Szpiczak mnogi

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/ $\mu$ l lub 75 000/ $\mu$ l. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000  $\mu$ l, a płytek krwi powyżej 100 000/ $\mu$ l.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, dawka powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy obserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zmniejszoną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku podawania leku przedstawiono w punkcie 6.6.

#### Niewydolność wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl).

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

#### Niewydolność nerek

Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

#### Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia w stosowaniu bendamustyny u dzieci.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

### 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 zahamowanie czynności szpiku i zmiany morfologii krwi dużego stopnia (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ $\mu$ l i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/ $\mu$ l).

Duży zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.

Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Mielosupresja

U pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio >4000/ $\mu$ l i >100 000/ $\mu$ l.

#### Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Pacjenci z neutropenią i (lub) limfopenią leczeni bendamustyną chlorowodorkiem są bardziej podatni na zakażenia. W trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta 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.

#### 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 występowanie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, toksyczne reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens–Johnson syndrome) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), niekiedy zakończone zgonem. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u chorych, u których bendamustyną chlorowodorkiem podawany był w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać leczenie należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o prawdopodobnym związku z podaniem bendamustyny chlorowodorku leczenie należy przerwać.

### Pacjenci z zaburzeniami pracy serca

W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się  $< 3,5$  mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG.

### Nudności, wymioty

Można stosować leki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

### Zespół rozpadu guza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem bendamustyny obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome). Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny, i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopurydol i razburykaza). Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurydolu.

### Odczyny anafilaktyczne

Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodorku obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U chorych, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, kortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane.

### Antykoncepcja

Bendamustyny chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

### Wynaczynienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie kortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

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

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas podawania bendamustyny w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu i(lub) równocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność bendamustyny.

Jednoczesne stosowanie bendamustyny z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne obarczone ryzykiem wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie zdolności wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywy materiał wirusowy i zwiększenie ryzyka zakażeń prowadzących do zgonu. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest zahamowana w związku chorobą podstawową.

Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Istnieje, zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir i cymetydyna.

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

##### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych, bendamustyny chlorowodorek powodował obumarcie zarodka i (lub) płodu, wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Bendamustyny nie należy stosować u kobiet w ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Ciężarną powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie bendamustyną jest konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna być poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

##### Kobiety w okresie rozrodczym/antykoncepcja/płodność

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną.

Mężczyźni leczeni bendamustyną powinni unikać aktywności rozrodczej w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy doradzić pacjentowi pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez bendamustynę nieodwracalnej bezpłodności.

##### Karmienie piersią

Nie ustalono czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia produktem Bendamustine Intas.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w trakcie leczenia odnotowano objawy takie jak: ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania czynności takich jak prowadzenie samochodu czy obsługa maszyn, jeśli wystąpią u niego opisane objawy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych związanych z bendamustyną chlorowodorową.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK*, zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		zapalenia płuc wywołane <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	krwotok, niedokrwistość, neutropenia			hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości NOK*	pancytopenia	reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomo anafilaktyczna, niewydolność szpiku kostnego	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bezsensowność, zawroty głowy		senność, bezgłós	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	wysiłek do osierdzia		tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			włóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łyśnienie, zaburzenia skórne NOK*		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierne pocenie		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany	zapalenie błon śluzowych, osłabienie,	ból, dreszcze,			niewydolność	

w miejscu podania	gorączka	odwodnienie, jadłowstręt			wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

\*NOK – nieopisane w innej kategorii

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Wskaźnik CD4/CD8 może być zmniejszony. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów.

U pacjentów z immunosupresją ryzyko zakażenia (np. zakażenie wirusem ospy wietrznej i wirusem półpaśca) zakażenia wirusem cytomegalii, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*) może być zwiększone.

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespołu rozpadu guza oraz 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 do podmiotu odpowiedzialnego lub 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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

#### 4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwiennymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym bendamustyny chlorowodorek podawano w 30-minutowym wlewie



w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoista odtrutka nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Bendamustyny chlorowodorek i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące  
kod ATC: L01A A09.

Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności matrycyDNA, syntezy i naprawy DNA.

Skuteczność przeciwnowotworową bendamustyny chlorowodoru udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz 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).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

#### Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do zastosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Bendamustyna (BEN) w leczeniu pierwszego wyborustosowana była w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w dniach 1. i 2. Chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg w dniach 1. i 15. W obu porównywanych ramionach chorzy otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopuryinol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadguza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych leczonych bendamustyną w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (21,5 vs 8,3 miesiące,  $p < 0,0001$  podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wyniosła 19 miesięcy po stosowaniu BEN i 6 miesięcy po leczeniu CLB ( $p < 0,0001$ ). W ocenie bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono

jakichkolwiek działań niepożądanych niespodziewanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. Zmniejszenie dawki w grupie BEN dokonano u 34% pacjentów. Leczenie przerwano u 3,9% pacjentów z powodu reakcji nadwrażliwości.

#### Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, bendamustyny chlorowodorek stosowano w monoterapii u 100 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana kursów wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Bendamustyny chlorowodorek podawano dożylnie w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2. w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych i 58% – częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyny była na ogół dobra.

Wskazanie jest również oparte na innym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu z udziałem 77 pacjentów. Populacja badana była bardziej heterogenna i obejmowała chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu lub po transformacji w postaci bardziej złośliwej, z opornością na rytuksymab podawany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Po uprzednim leczeniu rytuksymabem u chorych stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, ze średnim czasem trwania remisji 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

#### Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 chorych na zaawansowaną postać szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszego wyborubendamustyny chlorowodorkiem w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Kwalifikacja chorego do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych ani obecność konkretnych schorzeń współistniejących nie odgrywała roli we włączaniu chorych do tego badania. Bendamustyny chlorowodorek podawano dożylnie w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 2., melfalan także podawano dożylnie w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu. Każdy z leków stosowano w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależny był od odpowiedzi, podano średnio 6,8 cykli bendamustyny i 8,7 cykli melfalanu.

U pacjentów leczonych według schematu BP stwierdzono istotnie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych według schematu MP (15 [95% CI 12-21] vs. 12 [95% CI 10-14] miesięcy, p=0,0566). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 14 miesięcy w grupie leczonej według schematu BP i 9 miesięcy w grupie leczonej według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia (35 miesięcy w grupie BP vs. 33 miesięcy w grupie MP). Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra i zgodna ze znanymi parametrami bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy znacząco częstszej redukcji dawki w grupie BP.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji  $t_{1/2\beta}$  po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty.

Po podaniu 30-minutowego wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l.

W warunkach stanu równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5.

Ponad 95% substancji występuje w postaci związanej z białkami osocza (przede wszystkim z albuminami).

#### Metabolizm

Głównym szlakiem metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-desmetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inna ważna droga metabolizmu bendamustyny obejmuje sprzężanie z glutationem.

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

#### Eliminacja

Średni całkowity klirens bendamustyny po podaniu 12 osobom dawki 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 30 minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalano się z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano następująco według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim polarnemetabolity.

#### Niewydolność wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z nieznaczną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

#### Niewydolność nerek

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

#### Pacjenci 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 stwierdzono w badaniach na zwierzętach po ekspozycji na dawki leku podobne do dawek stosowanych klinicznie, o potencjalnie istotnym znaczeniu dla stosowania klinicznego, były następujące: w badaniach histologicznych na psach stwierdzono widoczne makroskopowo przekrwienie śluzówki i krwotoki w przewodzie pokarmowym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono rozległe zmiany tkanki limfatycznej wskazujące na immunosupresję, zmiany cewkowe w obrębie nerek i jąder oraz zanikowe, martwicze zmiany nabłonka gruczołu krokowego.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna działa embriotoksycznie i teratogenicznie. Bendamustyna indukuje aberracje chromosomalne i wykazuje właściwości mutagenne w badaniach zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Długotrwałe badania na samicach myszy wykazały, że bendamustyna ma działanie rakotwórcze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

Po rekonstrukcji koncentrat należy natychmiast rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu.

#### Roztwór do infuzji

Wykazano stabilność fizykochemiczną produktu po rekonstrukcji i rozcieńczeniu przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Czas przechowywania prawidłowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rekonstrukcja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, potwierdzonych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z oranżowego szkła typu I (o pojemności 10 ml lub 50 ml), zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem (zamknięcie typu flip-off).

Fiolki o objętości 10 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 5, 10 i 20 fiolek.

Fiolki o objętości 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania 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 Bendamustine Intas należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą i kontaktu z błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone lekiem części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, oczy przemyć roztworem soli fizjologicznej.

W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) przykrytym nieprzepuszczalną dla płynów, absorpcyjną, jednorazową folią. Personel w ciąży nie może zostać dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji, a następnie podać we wlewie dożylnym. Należy stosować techniki aseptyczne.

### **1. Rekonstrukcja**

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu Bendamustine Intas zawierającej 25 mg bendamustyny chlorowodoru w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu Bendamustine zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodoru w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wytrząsanie.

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

### **2. Rozcieńczanie**

Bezpośrednio po uzyskaniu klarownego roztworu (na ogół po 5–10 minutach) rozcieńczyć całkowitą dawkę produktu Bendamustine Intas 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt Bendamustine Intas można rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu. Nie wolno używać do tego celu jakiegokolwiek innego roztworu do wstrzykiwań.

### **3. Podanie**

Produkt Bendamustine Intas podaje się we wlewie dożylnym przez 30–60 min.

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Intas Pharmaceuticals Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Wielka Brytania

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

22226

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/12/2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

21.04.2017