

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru.  
Jedna fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały, do prawie białego, liofilizowany 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 nie jest zalecana.

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) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się 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

##### Sposób podawania

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

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

Zaburzenia czynności szpiku jest związane ze zwiększeniem toksyczności hematologicznej chemioterapii. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi spadnie odpowiednio do wartości  $< 3\ 000/\mu\text{l}$  lub  $< 75\ 000/\mu\text{l}$  (patrz punkt 4.3).

##### 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. i 4. cyklu leczenia; co 4 tygodnie.

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

Najmniejsza wartość leukocytów i płytek krwi osiągnięta 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.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *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 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 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 doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego Bendamustine Actavis 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

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy zrekonstruować w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, a następnie podać

we wlewie dożylnym.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji, rozcieńczania i podawania produktu leczniczego – 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)
- żółtaczką
- ciężkie zaburzenie czynności szpiku i ciężkie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) płytek krwi odpowiednio do wartości < 3 000/ $\mu$ 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 neutrofilii. Zalecana liczba leukocytów i (lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio > 4 000/ $\mu$ l lub > 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, poddani leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, są bardziej podatni na zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/ $\mu$ l), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia). Dlatego podczas 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 wystąpienie odczynów skórnych, takich jak wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz osutka pęcherzowa. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens–Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także

zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre odczyny wystąpiły po podaniu chlorowodoru 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 Bendamustine Actavis 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 (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 oraz wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu i kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopurynol i razburykaza). Zgłoszono kilka przypadków wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia 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 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 poczęcia dziecka podczas leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko 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 chlorowodoru bendamustyny z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść

do nasilenia działania chlorowodoru bendamustyny i (lub) jednocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia pogarszający ogólny stan zdrowia lub zaburzający czynność szpiku kostnego pacjenta może nasilić toksyczność chlorowodoru bendamustyny.

Skojarzenie chlorowodoru bendamustyny 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**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych na temat stosowania chlorowodoru bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych chlorowodoru bendamustyny powodował śmierć zarodka i płodu, wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Bendamustine Actavis nie powinien być stosowany w trakcie ciąży bez wyraźnej konieczności. Należy poinformować matkę o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeżeli leczenie chlorowodorkiem bendamustyny 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 ludzkiego, z tego względu produkt leczniczy Bendamustine Actavis jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią w trakcie stosowania produktu leczniczego Bendamustine Actavis.

##### Płodność

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

Mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka podczas stosowania produktu leczniczego Bendamustine Actavis oraz w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zasięgnięcie porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności wywołanej produktem leczniczym Bendamustine Actavis.

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

Tabela poniżej przedstawia dane dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem

bendamustyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono według następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Bardzo często	zakażenia NOK*, zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)
	Niezbyt często	zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Rzadko	posocznica
	Bardzo rzadko	pierwotne atypowe zapalenie płuc
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Często	zespół rozpadu guza
	Niezbyt często	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	leukopenia NOK*, trombocytopenia
	Często	krwotok, niedokrwistość, neutropenia
	Niezbyt często	pancytopenia
	Rzadko	niewydolność szpiku kostnego
	Bardzo rzadko	hemoliza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często	nadwrażliwość NOK*
	Rzadko	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
	Bardzo rzadko	wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	ból głowy
	Często	bezsenna, zawroty głowy
	Rzadko	senność, bezgłos
	Bardzo rzadko	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	zaburzenia czynności serca, takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu
	Niezbyt często	wysiłek do osierdzia
	Bardzo rzadko	tachykardia, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego

	Częstość nieznana	migotanie przedsionków
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze
	Rzadko	ostra niewydolność krążenia
	Bardzo rzadko	zapalenie żył
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	zaburzenie czynności płuc
	Bardzo rzadko	zwłóknienie płuc
	Nieznana	zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	nudności, wymioty
	Często	biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej
	Bardzo rzadko	krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Nieznana	niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	łysienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka
	Rzadko	rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto – grudkowa, nadmierna potliwość
	Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS)
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Częstość nieznana	niewydolność nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Często	zanik miesiączki
	Bardzo rzadko	bezpłodność
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka
	Często	ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia
	Bardzo rzadko	niewydolność wielonarządowa
<i>Badania diagnostyczne</i>	Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika
	Często	zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

\*NOK = nieopisane w innej kategorii

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Stosunek CD4/CD8 może ulec zmniejszeniu. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów. Ryzyko zakażenia (np. zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, zakażenia wirusem cytomegalii, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*) u pacjentów z immunosupresją może ulec zwiększeniu.

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

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 chlorowodoru bendamustyny w 30-minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup> pc. 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> pc. 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 ze względnie trwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że brak 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 chlorambucylem. 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>pc, podanego dożylnie w 1. i 2. dniu cyklu leczenia, porównano z leczeniem chlorambucylem (CLB) w dawce 0,8 mg/kg, podanym w 1. i 15. dniu cyklu leczenia - przez 6 cykli w obu ramionach badania. W celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza pacjenci otrzymywali allopuryinol.

U pacjentów otrzymujących BEN odnotowano znacząco dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do pacjentów otrzymujących CLB (21,5 vs. 8,3 miesiące,  $p < 0,0001$  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 pod względem charakterystyki i 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> pc. w 1. i 2. dniu 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

miesiący (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

### Szczyk 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 z zastosowaniem melfalanu i prednizonu (MP). Kwalifikacja do przeszczepu ani obecność chorób współistniejących nie odgrywały roli przy włączeniu pacjentów do badania. Podawano dożylnie chlorowodorek bendamustyny w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 2. dniu cyklu leczenia lub melfalan w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu 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>pc., 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 N-demetylobendamustyna 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 wydalanej 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 porównaniu 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 klirensem 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 porównaniu 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**

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

### **6.3 Okres ważności**

*Przed otwarciem:* 3 lata.

#### *Koncentrat po rozpuszczeniu*

Proszek powinien być zrekonstruowany natychmiast po otwarciu fiolki.

Uzyskany koncentrat powinien być natychmiast rozcieńczony 0,9% roztworem chlorku sodu (patrz punkt 6.6).

#### *Roztwór do infuzji*

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu trwałość chemiczna i fizyczna zachowana była przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C, względnej wilgotności powietrza 60% i w standardowych warunkach oświetlenia oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C do 8°C, bez dostępu światła w workach polietylenowych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powinien być wykorzystany natychmiast. Jeśli

produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i nie powinien on być zwykle przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przed otwarciem: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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 26 ml lub 60 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z polipropylenowym dyskiem.

Fiolki o pojemności 26 ml zawierają 25 mg chlorowodoru bendamustyny i dostępne są w opakowaniach po 1, 5, 10 i 20 fiolek.

Fiolki o pojemności 60 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 Bendamustine Actavis 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 o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), a następnie podać we wlewie dożylnym. Należy zastosować techniki aseptyczne.

##### 1. Rekonstrukcja

Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Bendamustine Actavis zawierającej 25 mg bendamustyny chlorowodoru, należy zrekonstruować w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Zawartość każdej fiołki produktu leczniczego Bendamustine Actavis zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodoru, należy zrekonstruować 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 Actavis 0,9% roztworem NaCl do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt leczniczy Bendamustine Actavis 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 jednorazowego użytku.

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

Pozwolenie nr: 22468

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.05.2015

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

05.02.2018