

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

1ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodorku 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 lub prawie biały 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/m² 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/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120-150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała dożylnie lub doustnie w dniach od 1. do 4. cyklu leczenia; co 4 tygodnie.

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

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

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy stopień toksyczności w skali CTC osiągnięty w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia 3. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się przerwanie leczenia.

Jeśli konieczna jest modyfikacja dawki leku, należy podać obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę 1, lub 2, dnia odpowiedniego cyklu leczenia.

Niewydolność wątroby

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

Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 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

Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania bendamustyny chlorowodoru 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

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

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

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

Środki ostrożności przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca 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 $< 3\ 000/\mu\text{l}$ lub $< 75\ 000/\mu\text{l}$).
- 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 $> 4\ 000/\mu\text{l}$ lub $> 100\ 000/\mu\text{l}$.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (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. 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).

Reakcje skórne

Notowano wystąpienie reakcji skórnych, takich jak wysypka, toksyczne reakcje skórne oraz wysypki 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 pacjentów, u których chlorowodorek bendamustyny podawano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, i dlatego dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą postępować, a ich ciężkość może się nasilać w trakcie dalszego leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać, podawanie bendamustyny należy przerwać lub zakończyć. Jeśli występujące ciężkie reakcje skórne mają prawdopodobny związek z podawaniem chlorowodoru 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

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych notowano przypadki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome) związane ze stosowaniem bendamustyny. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci pacjenta. Środki zapobiegawcze, takie jak odpowiednie nawodnienie oraz wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, w szczególności stężenia potasu i kwasu moczowego, przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburykaza). Podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopuryinolu odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

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 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 bezpłodności.

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 chlorowodorku bendamustyny z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania chlorowodorku 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 chlorowodorku bendamustyny. Skojarzenie chlorowodorku 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 jest wystarczających danych na temat stosowania chlorowodorku bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych chlorowodorek bendamustyny powodował śmierć zarodka i płodu, wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Chlorowodorek bendamustyny 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.

Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji przed i w trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego chlorowodorek bendamustyny jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

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 obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów w MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytni	Zakażenia NOK* Zakażenia oportunist		Zapalenie płuc wywołane przez	Posocznica	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	

czce	yczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		<i>Pneumocystis jirovecii</i>			
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	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,	Wysiłek do osierdzia		Tachykardia, Zawał mięśnia sercowego,	Migotanie przedsionków

		takie jak palpitacje, dławica piersiowa, Zaburzenia rytmu			Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, Nadciśnienie tętnicze		Ostra niewydolność krążenia	Zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zaburzenie czynności płuc			Zwłóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Wymioty	Biegunka, Zaparcie, Zapalenie jamy ustnej			Krwotoczne zapalenie przełyku, Krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, Zaburzenia skórne NOK*		Rumień, Zapalenie skóry, Świąd, Wysypka plamisto – grudkowa, Nadmierna potliwość		Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i		Zanik miesiączki			Bezpłodność	

piersi						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych, Osłabienie, Gorączka	Ból, Dreszcze, Odwodnienie, Brak łaknienia			Niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Zwiększenie stężenia kreatyniny, Zwiększenie stężenia mocznika	Zwiększenie aktywności i AST, ALT, fosfatazy zasadowej, Zwiększenie stężenia bilirubiny, Hipokaliemia				

*NOK = nieopisane w innej kategorii

Opis wybranych reakcji niepożądanych

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

Odnotowano pojedyncze przypadki martwicy rozplywnej naskórka, 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

Lecznicych, 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

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania chlorowodoru bendamustyny w 30 minutowym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m². 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 minutowym wlewie dożylnym 1. i 2. dnia co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m². Trombocytopenia 4. stopnia stanowiła toksyczność ograniczającą dawkę. W tym schemacie kardiotoksyczność nie ograniczała dawki.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucilem. W prospektywnym, 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/m², 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/m² w dniu 1. i 2. cyklu leczenia, w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas trwania leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Łączny odsetek odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych (remisji całkowitych oraz remisji całkowitych niepotwierdzonych) i 58% odpowiedzi częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. BEN podawany w tej dawce i w tym schemacie był ogólnie dobrze tolerowany.

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

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Porównano leczenie pierwszego rzutu chlorowodorkiem

bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem (BP) i leczenie za pomocą melfalanu i prednizonu (MP). Kwalifikacja do przeszczepu, jak również współchorobowość nie odgrywały roli przy włączeniu pacjentów do badania. Podawano dożylnie chlorowoderek bendamustyny w dawce 150 mg/m² w dniu 1. i 2. cyklu leczenia, lub melfalan w dawce 15 mg/m² 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_{1/2β} po 30 minutowym wlewie dożylnym dawki 120 mg/m², 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 sprzęganie 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/m² 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_{1/2β}, 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 kliresem 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

3 lata

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 2 dni w temperaturze 2°C do 8°C w workach polietylenowych.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

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 25 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

Fiolki ze szkła oranżowego typu I o pojemności 50 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top .

Fiolki o objętości 25 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 1, 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 leczniczego Benmak należy unikać wdychania, kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone części ciała należy dokładnie umyć wodą z mydłem, oczy należy przemyć roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) z nieprzepuszczalną dla płynów jednorazową folią absorbcyjną. Personel w ciąży nie powinien być dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

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

1. Rozpuszczenie

Proszek należy rozpuścić natychmiast po otwarciu fiolki.

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

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Benmak, zawierającej 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 Benmak 0,9% roztworem NaCl do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

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

3. Podanie

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

Fiolki przeznaczone są do użytku jednorazowego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Makpharm d.o.o.
Folnegovićeva 1/A
10000 Zagreb
Chorwacja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22720

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

5.10.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO