

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bendamustine STADA, 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 jednowodnego chlorowodorku bendamustyny)

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

1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodorku jeśli przeprowadzono rekonstytucję 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 białawy proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecana chemioterapia skojarzona zawierająca fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematem zawierającym talidomid lub bortezomib.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej

Dawka 100 mg/m² powierzchni ciała chlorowodorku bendamustyny w 1. i 2. dniu cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy.

Monoterapia w przypadku chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab

Dawka 120 mg/m² powierzchni ciała chlorowodorku bendamustyny w 1. i 2. dniu cyklu; co 3 tygodnie co najmniej 6 razy.

Szpiczak mnogi

Dawka 120–150 mg/m² powierzchni ciała chlorowodoru bendamustyny w 1. i 2. dniu, dawka 60 mg/m² powierzchni ciała prednizonu dożylnie lub doustnie od 1. do 4. dnia; co 4 tygodnie co najmniej 3 razy.

Niewydolność wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewielką niewydolnością wątroby (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

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie w zakresie stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia w zakresie stosowania chlorowodoru bendamustyny u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania:

Wlew dożylny trwający 30–60 minut (patrz punkt 6.6).

Wlew musi zostać podany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Oslabienie czynności szpiku kostnego wiąże się z toksycznością hematologiczną chemioterapii. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli liczba leukocytów i/lub płytek krwi zmniejszyła się odpowiednio do < 3000/μl lub < 75 000/μl (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i/lub płytek krwi zmniejszy się odpowiednio do < 3000/μl lub < 75 000/μl. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej > 4000/μl, a płytek krwi powyżej > 100 000/μl.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14–20 dniach, natomiast regeneracja następuje zazwyczaj 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 leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności w trzecim stopniu wg CTC zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności w czwartym stopniu wg CTC zalecane jest przerwanie leczenia.

Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1 jak i 2 dniu odpowiedniego cyklu leczenia.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczenia 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 głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej < 3000/ μ l i/lub liczby płytek krwi poniżej < 75 000/ μ l)
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie do 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 chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny oraz liczbę neutrofilii. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii zalecane parametry to: liczba leukocytów > 4000/ μ l i liczba płytek krwi > 100 000/ μ l.

Zakażenia

W trakcie stosowania chlorowodorku bendamustyny wystąpiły ciężkie i śmiertelne zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne (sepsa, zapalenie płuc) oraz oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc *Pneumocystis jirovecii* (PJP) wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz cytomegalii (CMV). Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużającą się limfopenię (<600/ μ l) oraz zmniejszenie (<200/ μ l) liczby limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej widoczne, gdy chlorowodorek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+, po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny, są bardziej podatni na zakażenia (oportunistyczne). Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/ μ l), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia). Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego w trakcie leczenia. Pacjenci powinni być poinformowani aby zgłaszać niezwłocznie nowe objawy zakażenia, w tym gorączkę lub objawy ze strony układu oddechowego. Jeśli wystąpią objawy zakażeń (oportunistycznych), należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku bendamustyny.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa nastąpiła u tych pacjentów po otrzymaniu chlorowodorku bendamustyny. W niektórych przypadkach doszło do ostrej niewydolności wątroby lub zgonu. Pacjenci powinni być badani pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny. Eksperci w dziedzinie chorób wątroby oraz w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B powinni udzielać konsultacji przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnimi wynikami testów na wirusowe zapalenie wątroby typu B (w tym osoby z czynną chorobą), oraz dla pacjentów, którzy uzyskają pozytywny wynik testu dla zakażenia HBV w trakcie leczenia. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia i przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.8).

Odczyny skórne

Odnotowano występowanie odczynów skórnych. Obejmowały one wysypkę, ciężkie reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. W związku z zastosowaniem chlorowodorku bendamustyny zostały zgłoszone przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej martwicy naskórka (TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niektóre śmiertelne. 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 z tych reakcji wystąpiły u chorych, u których chlorowoderek bendamustyny podawano w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie jest pewny. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą nasilić się i pogorszyć w trakcie kontynuacji leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać, leczenie chlorowodorkiem bendamustyny należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych, jeżeli podejrzewa się związek z podaniem chlorowodorku bendamustyny, leczenie należy przerwać.

Zaburzeniami pracy serca

W trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi u pacjentów z zaburzeniami pracy serca oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie K^+ obniży się do $< 3,5$ mEq/l, oraz wykonać kontrolne badanie EKG.

Zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca podczas leczenia chlorowodorkiem bendamustyny. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi w przeszłości chorobami serca należy ściśle monitorować.

Nudności, wymioty

Można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (TLS) w związku z leczeniem chlorowodorkiem bendamustyny. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki chlorowodorku bendamustyny i bez odpowiedniej interwencji mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, ściśle monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego, oraz zastosowanie środków hipourykemizujących (allopurynolu oraz rasburykazy) powinny być rozważone przed rozpoczęciem leczenia. Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.

Anafilaksja

Reakcje związane z wlewem w trakcie podawania chlorowodorku bendamustyny były często obserwowane w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie reakcji związanych z wlewem. U chorych, u których obserwowano reakcje związane z wlewem w przeszłości, w kolejnych cyklach leczenia należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających wystąpieniu reakcji, takich jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i glikokortykosteroidy.

Leczenie zwykle nie było kontynuowane u pacjentów, u których wystąpiły w stopniu 3 lub wyższym reakcje typu alergicznego.

Antykoncepcja

Chlorowoderek bendamustyny działa teratogennie i mutagennie.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni począć dziecka w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko nieodwracalnej niepłodności wywołanej przez chlorowoderek bendamustyny.

Wynacznienie

Pozanaczninowy wlew produktu należy natychmiast przerwać. Po krótkiej aspiracji należy wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

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

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

Leki cytostatyczne mogą zmniejszyć zdolność wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywe wirusy i zwiększyć ryzyko zakażeń, co może prowadzić do śmierci. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest już upośledzona w związku chorobą podstawową.

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania chlorowodorku bendamustyny u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych chlorowodorek bendamustyny wykazywał działanie letalne dla zarodka/płod, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Chlorowodorku bendamustyny nie należy stosować w czasie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie chlorowodorkiem bendamustyny jest bezwzględnie konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna być poinformowana o zagrożeniach dla nienarodzonego dziecka oraz należy ściśle monitorować jej stan. Należy rozważyć konsultację genetyczną. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed leczeniem, jak i w trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

Płodność

Mężczyznom otrzymującym chlorowodorek bendamustyny zaleca się, aby nie planowali poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Pacjenci powinni zwrócić się po poradę na temat możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia w związku z możliwością nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

Karmienie piersią

Nie ustalono, czy bendamustyna przenika do mleka kobiecego, dlatego chlorowodorek bendamustyny jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chlorowodorek bendamustyny ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny odnotowano ataksję, neuropatię obwodową oraz senność (patrz punkt 4.8). Należy ostrzec pacjentów, aby w razie wystąpienia takich objawów unikali wykonywania czynności mogących wiązać się z ryzykiem, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie 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).

W tabeli poniżej przedstawiono dane uzyskane z zastosowaniem chlorowodoru bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie NOK W tym zakażenia oportunistyczne (np. półpasiec, wirus cytomegalii, wirusowe zapalenie wątroby typu B)		zapalenie płuc Pneumocystis jirovecii	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	Syndrom mielodysplastyczny, ostra białaczka limfoblastyczna			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK, niedokrwistość Limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość NOK		reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bezsenność, zawroty głowy		senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezja, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny,	

					zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca, takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysiłek osierdziowy, zawał serca, niewydolność serca		tachykardia	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, nadciśnienie		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			zwłóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok pęcherzykowy płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, zaburzenia skórne NOK, pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka (TEN), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			niepłodność	
Zaburzenia ogólne i stany	zapalenie błon śluzowych,	ból, dreszcze, odwodnienie,			niewydolność wielonarządowa	

w miejscu podania	zmęczenie, gorączka	brak łaknienia				
Badania diagnostyczne	spadek stężenia hemoglobiny, wzrost stężenia kreatyniny, wzrost mocznika	zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności bilirubiny, hipokaliemia				

NOK = nieopisane w innej kategorii

(* = terapia skojarzona z rytuksymabem)

Opis wybranych działań niepożądanych

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, a także zespołu rozpadu guza oraz anafilaksji.

Ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki zwiększa się u pacjentów przyjmujących leki alkilujące (w tym bendamustynę). Wtórny nowotwór może rozwinąć się kilka lat po przerwaniu 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 bezpośrednio do 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, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m². Kardiologiczne objawy niepożądane w stopniu 2 wg CTC ze zmianami niedokrwiennymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1 i 2 co trzy tygodnie maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m². Toksyczność ograniczająca dawkę stanowiła trombocytopenia w stopniu 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie ograniczały dawki w tym schemacie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka. 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.

Chlorowoderek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Chlorowoderek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze chlorowodoru bendamustyny wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych między pojedynczą i podwójną nicią DNA w wyniku alkilacji. W związku z tym dochodzi do zaburzenia czynności matrycy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny wykazano 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 guzów pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych chlorowoderek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Dla tej substancji czynnej nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Dodatkowo w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Niemniej jednak liczba pacjentów ocenianych w badaniach 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, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 319 wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C wg Bineta, którzy wymagali terapii. Leczenie pierwszego rzutu chlorowodorkiem bendamustyny (BEN) w dawce 100 mg/m² dożylnie w dniach 1. i 2. porównano z chlorambucylem (CLB) w dawce 0,8 mg/kg w dniach 1. i 15, przy czym leki stosowano w obu grupach przez 6 cykli. Pacjenci otrzymali allopurynol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych w grupie BEN w porównaniu z chorymi w grupie CLB (21,5 vs. 8,3 miesiąca, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji).

Przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie (mediana nie została osiągnięta). 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 żadnych działań niepożądanych niespodziewanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. Dawka BEN została zmniejszona u 34% pacjentów. Leczenie BEN przerwano u 3,9% pacjentów z powodu reakcji alergicznych.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II.

W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu otwartym 100 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii

lub w ramach terapii skojarzonej, otrzymywało BEN w monoterapii. Mediana liczby wcześniejszych schematów chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana liczby wcześniejszych schematów na bazie rytuksymabu wynosiła dwa. U chorych stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem. Dawka BEN wynosiła 120 mg/m² dożylnie 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 odsetek odpowiedzi całkowitej (CR i CRu) wynosił 17%, a odpowiedzi częściowej 58% w ocenie przez niezależną komisję ds. oceny. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. BEN była zasadniczo dobrze tolerowana w odniesieniu do dawki oraz schematu leczenia. Wskazanie oparto także na innym, prospektywnym, wielośrodowym badaniu otwartym z udziałem 77 pacjentów. Populacja pacjentów była bardziej niejednorodna i obejmowała chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu lub po transformacji, z opornością na rytuksymab podawany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. U pacjentów stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję w ciągu 6 miesięcy lub objawy niepożądane na wcześniejsze leczenie rytuksymabem. Mediana liczby wcześniejszych schematów chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana liczby wcześniejszych schematów na bazie rytuksymabu wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, przy czym mediana czasu trwania remisji wyniosła 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wielośrodowym, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszego rzutu chlorowodorkiem bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Tolerancja w obu ramionach badania była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa dla odpowiednich produktów leczniczych, przy znacznie większej redukcji dawki w ramieniu BP. Podawano chlorowodorek bendamustyny dożylnie w dawce 150 mg/m² w dniach 1. i 2. lub melfalan dożylnie w dawce 15 mg/m² w 1. dniu, przy czym każdy z leków stosowano w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależny był od odpowiedzi i podano średnio 6,8 cyklu w grupie BP i 8,7 cyklu w grupie MP.

U pacjentów otrzymujących schemat BP stwierdzono istotnie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów otrzymujących schemat MP (15 [95% CI 12-21] i 12 [95% CI 10-14] miesięcy) ($p = 0,0566$). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosi 14 miesięcy w grupie BP i 9 miesięcy w grupie MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy w grupie BP i 12 miesięcy w grupie MP. Różnica dotycząca całkowitego czasu przeżycia nie była istotna (35 miesięcy w grupie BP vs. 33 miesięcy w grupie MP). Tolerancja w obu grupach terapeutycznych była dobra i zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy czym znacząco częściej występowała konieczność 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/m² 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 stacjonarnego stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8–20,5 l.

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

Metabolizm

Hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny jest główną drogą eliminacji bendamustyny. W procesie tworzenia N-desmetylobendamustyny i gamma-hydroksybendamustyny w ramach metabolizmu wątrobowego bierze udział izoenzym 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 ani CYP 3A4.

Eliminacja

Średni całkowity klirens po podaniu 12 osobom dawki leku 120 mg/m² powierzchni ciała w 30-minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim spolaryzowane metabolity.

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 w odniesieniu do C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, 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 w odniesieniu do C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami 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 występowały u zwierząt po ekspozycji na dawki podobne do dawek stosowanych klinicznie, o potencjalnie istotnym znaczeniu dla stosowania klinicznego, były następujące:

W badaniach histologicznych u psów stwierdzono widoczne makroskopowo przekrwienie śluzówki i krwotoki w przewodzie pokarmowym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono rozległe zmiany tkanki limfatycznej wskazujące na immunosupresję, zmiany w kanalikach 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 *in vivo* oraz *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

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi za wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór do wlewów

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C i wilgotności względnej powietrza 60% oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C–8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli gotowy do użycia produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Wartości te nie powinny przekraczać 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rekonstytucję/rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych 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 rekonstytucji lub rozcieńczeniu podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z oranżowego szkła typu I, o pojemności 25 ml, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

Fiolki z oranżowego szkła typu I, o pojemności 50 ml, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

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

Fiolki 50 ml zawierają 100 mg chlorowodoru bendamustyny i pakowane są w opakowania po 5 i 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas obchodzenia się z chlorowodorkiem bendamustyny należy unikać inhalacji, kontaktu ze skórą oraz błonami śluzowymi (nosić rękawice i odzież ochronną!). Zanieczyszczone części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, a oczy przepłukać roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnych, zabezpieczonych stanowiskach pracy (w komorze laminarnej), których blat jest przykryty jednorazową folią absorpcyjną nieprzepuszczalną dla płynów. Kobiet w ciąży nie można dopuszczać do pracy z produktami cytostatycznymi.

Proszek do przygotowania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i podać we wlewie dożylnym. Należy zachować warunki aseptyczne.

1. Rekonstytucja

Proszek należy rozpuścić bezpośrednio po otwarciu fiołki.

Każdą fiolkę produktu leczniczego Bendamustine STADA zawierającą 25 mg chlorowodoru bendamustyny należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie

Każdą fiolkę produktu leczniczego Bendamustine STADA zawierającą 100 mg chlorowodoru bendamustyny należy rozpuścić w 40 ml wody do wstrzykiwań poprzez wstrząsanie

Koncentrat po rekonstytucji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny na ml i ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu.

2. Rozcieńczanie

Gdy tylko uzyska się przejrzysty roztwór (na ogół po 5–10 minutach), całkowitą zalecaną dawkę produktu leczniczego Bendamustine STADA natychmiast rozpuszcza się w 0,9% roztworze NaCl w celu uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt leczniczy Bendamustine STADA należy rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem NaCl i żadnym innym roztworem do wstrzykiwań.

3. Podawanie

Roztwór jest podawany we wlewie dożylnym w czasie 30–60 minut.

Fiolki są przeznaczone tylko do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22756

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.10.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.03.2018