

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bendamustine Kabi, 2,5 mg/mL, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodoru.

Jedna fiolka zawiera 100 mg bendamustyny chlorowodoru.

1 mL koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru po rekonstytucji zgodnie z punktem 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały do białawego liofilizowany proszek

pH: 2,5-3,5

Osmolalność: 200-320 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C według klasyfikacji Bineta), jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną jest niewskazana.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, w monoterapii 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 wyboru 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

Dawkowanie

Monoterapia przewlekłej białaczki limfocytowej

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 100 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, co 4 tygodnie, do 6 razy.

Monoterapia chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu, opornego na rytuksymab

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.

Szpiczak mnogi

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120-150 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. cyklu leczenia, prednizon w dawce 60 mg/m² pc. dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4. cyklu leczenia, co 4 tygodnie, co najmniej 3 razy.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy <1,2 mg/dL). Zaleca się zmniejszenie dawki o 30% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2-3,0 mg/dL).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dL) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 10 mL/min. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bendamustyny u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

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

Infuzja musi odbywać się pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego wiąże się ze zwiększeniem toksyczności hematologicznej chemioterapii. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi spadnie odpowiednio do wartości <3000/ μ L lub <75 000/ μ L (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy zakończyć lub opóźnić, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi spadnie odpowiednio do wartości <3000/ μ L lub <75 000/ μ L. Leczenie może być kontynuowane, jeśli liczba leukocytów wzrośnie do wartości >4000/ μ L, a liczba płytek krwi do wartości >100 000/ μ L.

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 produktu leczniczego powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy stopień toksyczności w skali CTC (ang. Common Toxicity Criteria) 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 produktu leczniczego, należy podać obliczoną indywidualnie, zmniejszoną dawkę zarówno 1. jak i 2. dnia odpowiedniego cyklu leczenia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji, 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.

Karmienie piersią.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy $>3,0$ mg/dL).

Żółtaczka.

Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego i znaczne zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) płytek krwi odpowiednio do wartości $<3000/\mu\text{L}$ lub $<75\ 000/\mu\text{L}$).

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

Zakażenia, w szczególności przebiegające z leukocytopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

U pacjentów leczonych bendamustyną może wystąpić mielosupresja. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny i liczbę neutrofilii. Zalecana liczba leukocytów i (lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio $>4000/\mu\text{L}$ lub $>100\ 000/\mu\text{L}$.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących bendamustynę występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia bakteryjne (sepsa, zapalenie płuc), 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). Po zastosowaniu bendamustyny, głównie w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem. Leczenie bendamustyną może powodować wydłużoną limfocytopenię ($<600/\mu\text{L}$) i zmniejszenie liczby limfocytów T pomocniczych CD4+ ($<200/\mu\text{L}$) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfocytopenia i zmniejszenie liczby limfocytów CD4+ jest bardziej wyraźne w przypadku stosowania bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i małą liczbą limfocytów T CD4+ stosujący leczenie bendamustyną są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ ($<200/\mu\text{L}$), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia). Dlatego podczas trwania leczenia pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W przypadku wystąpienia zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie stosowania bendamustyny.

Rozpoznanie PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi. W przypadku podejrzenia PML, należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne i wstrzymać leczenie do momentu upewnienia się, że PML nie występuje.

Nieczerniakowy rak skóry

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko nieczerniakowych raków skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy) u pacjentów, u których stosowano leczenie obejmujące bendamustynę. U każdego pacjenta, zwłaszcza z czynnikami ryzyka raka skóry, zaleca się okresowe badanie skóry.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)

Po wdrożeniu leczenia bendamustyną u pacjentów, będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyną należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie wirusem HBV. Przed rozpoczęciem leczenia

u pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia, należy skonsultować się z hepatologiem mającym doświadczenie w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyną, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8).

Odczyny skórne

Odnotowano wystąpienie odczynów skórnych, takich jak wysypka, ciężkie reakcje skórne i osutka pęcherzowa. U pacjentów przyjmujących bendamustynę zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens–Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcji 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 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 produktem leczniczym Bendamustine Kabi należy wstrzymać lub przerwać. W przypadku podejrzenia, że wystąpienie ciężkich odczynów skórnych ma związek z bendamustyną, leczenie należy przerwać.

Zaburzenia czynności serca

W przypadku leczenia bendamustyną, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca 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.

Zgłaszano ciężkie przypadki zawału mięśnia sercowego i niewydolności serca podczas leczenia bendamustyną. Należy ściśle obserwować pacjentów ze współistniejącą chorobą serca w wywiadzie.

Nudności, wymioty

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

Zespół rozpadu guza

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

Reakcje anafilaktyczne

Podczas badań klinicznych często występowały reakcje związane z infuzją 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 spowodowanych infuzją. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, podczas 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 produktu leczniczego.

Antykoncepcja

Bendamustyna wykazuje działanie teratogenne i mutagenne.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia powinni zasięgnąć porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

Podanie pozanaczeniowe powinno być natychmiast przerwane. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie należy schłodzić okolice objęte wynacznieniem. Ramię należy unieść. Brak wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, na przykład z zastosowaniem kortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas podawania bendamustyny z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania 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 bendamustyny.

Skojarzenie 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 zgonu. 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 CYP 1A2, takimi jak fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir, cymetydyna.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji przed i podczas stosowania produktu leczniczego Bendamustine Kabi.

Mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka podczas stosowania produktu leczniczego Bendamustine Kabi oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem stosowania bendamustyny zaleca się zasięgnięcie porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności wywołanej produktem leczniczym Bendamustine Kabi.

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat stosowania bendamustyny u kobiet w okresie ciąży.

W badaniach nieklinicznych bendamustyna powodowała obumarcie zarodka i płodu, wykazywała działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Bendamustine Kabi nie powinien być stosowany w okresie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poinformować kobietę w okresie ciąży o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Bendamustine Kabi jest bezwzględnie konieczne w okresie ciąży lub gdy pacjentka zaszła w ciążę w trakcie leczenia,

należy poinformować ją o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego produkt leczniczy Bendamustine Kabi jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Bendamustine Kabi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bendamustyna wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania bendamustyny zgłaszano wystąpienie ataksji, obwodowej neuropatii i sennaści (patrz punkt 4.8). Należy poinformować 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 bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane związane z zastosowaniem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		zapalenia płuc wywołane <i>Pneumocystis jiroveci</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i niedokładnie określone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK, trombocyto-	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	

	penia, limfopenia					
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość NOK		reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomo-anafilaktyczne	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność, zawroty głowy		senność, bezgłós	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca, takie jak kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysiłek do osierdzia, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca		tachykardia	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			zwłóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych
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*, pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierne pocenie		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami

						układowymi (ang. DRESS)*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		brak miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
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 AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

*NOK = nieopisane w innej kategorii
 (* = terapia skojarzona z rytuksymabem)

Opis wybranych działań niepożądanych

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

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia 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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania bendamustyny w 30 minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m² 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 bendamustynę podawano w 30 minutowej infuzji dożylniej 1. i 2. dnia co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m² pc. Trombocytopenia 4. stopnia stanowiła toksyczność ograniczającą dawkę. W tym schemacie kardiotoxyczność nie ograniczała dawki.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie istnieje swoista odtrutka. Skutecznymi sposobami ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być przeszczep szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (płytki, koncentrat czerwonych krwinek) lub podanie krwiotwórczych czynników wzrostu. Bendamustyna i jej metabolity są usuwane z organizmu w procesie dializy tylko w niewielkim stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Bendamustyna jest alkilującym lekiem 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 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).

Bendamustyna 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 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 oparto na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu randomizowanym uczestniczyło 319 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, którzy nie byli wcześniej leczeni. Bendamustyna (BEN) w leczeniu pierwszego wyboru stosowana była w dawce 100 mg/m² pc., dożylnie w dniu 1. i 2. cyklu leczenia. Chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg mc., w dniu 1. i 15. cyklu leczenia. W obu porównywanych grupach pacjenci otrzymali 6 cykli leczenia. 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 wynosiła 19 miesięcy dla pacjentów otrzymujących BEN i 6 miesięcy dla

pacjentów otrzymujących CLB ($p < 0,0001$). 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 oparto na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W kluczowym, prospektywnym, wielośrodkowym 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 produkt leczniczy. Mediana liczby wcześniejszych otrzymanych przez pacjentów cykli chemioterapii 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 pc. 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 podawana w tej dawce i w tym schemacie była ogólnie dobrze tolerowana.

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

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Porównano leczenie pierwszego wyboru bendamustyną w skojarzeniu z prednizonem (BP) z leczeniem za pomocą melfalanu i prednizonu (MP). Tolerancja leczenia w obu grupach była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy znacznie większej redukcji dawki w grupie BP. Podawano dożylnie bendamustynę w dawce 150 mg/m² pc. w dniu 1. i 2. cyklu leczenia lub melfalan w dawce 15 mg/m² pc. 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 była 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 wynosiła 14 miesięcy przy leczeniu według schematu BP i 9 miesięcy przy leczeniu według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia (35 miesięcy w grupie BP oraz 33 miesiące w grupie MP). Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra i zgodna ze znanymi parametrami bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy znacząco częstszej redukcji dawki w grupie BP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2\beta}$ po 30 minutowej infuzji dożylniej dawki 120 mg/m² pc., podanej 12 osobom wynosił 28,2 minuty.

Po 30 minutowej infuzji dożylniej centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 L. W warunkach stanu równowagi po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5 L. Ponad 95% substancji wiązana jest z białkami osocza (głównie albuminami).

Biotransformacja

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 dawki 120 mg/m² pc. w 30 minutowej infuzji dożylniej wynosił 639,4 mL/min. Około 20% podanej dawki wykrywano w moczu w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano pod względem ilości wydalanej z moczem w następującej kolejności: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > metabolit będący produktem utleniania > N-demetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają głównie metabolity polarne.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z łagodną postacią zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy <1,2 mg/dL) parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie parametrów C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność w stosunku do stężenia bilirubiny w surowicy.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 mL/min, w tym pacjentów dializowanych, nie stwierdzono znaczących różnic odnośnie parametrów C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

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 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 zarówno *in vivo* jak i *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

Nieotwarta fiolka: 3 lata.

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

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

Roztwór do infuzji

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C i względnej wilgotności powietrza 60% oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C - 8°C w workach polietylenowych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, jeżeli rekonstrukcja i rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła oranżowego typu I o pojemności 20 mL lub 50 mL z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off” (zielonym lub niebieskim).

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

Fiolki o pojemności 50 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 Kabi należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi (należy 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. Kobiety w okresie ciąży nie powinny przygotowywać cytostatyków.

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 w infuzji dożylniej. Należy stosować techniki aseptyczne.

1. Rekonstytucja

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

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Bendamustine Kabi, zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodoru, należy rozpuścić w 40 mL wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Przygotowany koncentrat zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny w 1 mL i ma postać przejrzystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu.

2. Rozcieńczanie

Po uzyskaniu przejrzystego koncentratu (zazwyczaj po 5-10 minutach), całkowitą zalecaną dawkę produktu leczniczego Bendamustine Kabi należy rozcieńczyć 0,9% roztworem NaCl do uzyskania ostatecznej objętości około 500 mL.

Bendamustine Kabi należy rozcieńczać 0,9% roztworem NaCl, a nie jakimkolwiek innym roztworem do wstrzykiwań.

3. Podanie

Roztwór należy podawać w infuzji dożylniej przez 30-60 minut.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23463

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO