

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodoru, jeśli zastosowano się do wskazówek dotyczących rekonstytucji, opisanych w punkcie 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 pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)

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

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)

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

Szpiczak mnogi

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie ma danych dotyczących stosowania bendamustyny chlorowodoru u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bendamustyny chlorowodoru u dzieci. Aktualnie dostępne dane nie są wystarczające do wydania zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

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

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

Zmniejszenie czynności szpiku wiąże się ze zwiększoną toksycznością hematologiczną powodowaną przez chemioterapię. Leczenie należy odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszyła się odpowiednio poniżej 3 000/μl lub 75 000/μl (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3 000/μl lub 75 000/μl. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4 000/μl, a liczba płytek krwi powyżej 100 000/μl.

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

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka 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 trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50 %. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia.

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

Instrukcja dotycząca rekonstytucji 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.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).
- Żółtaczką.
- Ciężkie zaburzenia czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3 000/ μ l i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem może dojść do zahamowania czynności szpiku kostnego. W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego wywołanego leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, płytek krwi, neutrofilii i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio > 4 000/ μ l i > 100 000/ μ l.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc), a także zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (*Cytomegalovirus*, CMV). Po zastosowaniu bendamustyny, głównie w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem. 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). Dlatego podczas leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. Jeśli wystąpią objawy zakażeń (oportunistycznych), należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku 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.

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. Nosicielei 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

Zgłoszono wystąpienie szeregu reakcji skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wysypki pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących chlorowoderek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens–Johnson syndrome), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy kończącej się 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 z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których chlorowoderek bendamustyny podawano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, dlatego dokładny związek nie został określony. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których bendamustyny chlorowoderek podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, dlatego dokładny związek nie został określony. Jeśli wystąpią reakcje skórne, mogą rozwijać i nasilać się w trakcie leczenia. Jeśli reakcje skórne będą się nasilać, leczenie produktem leczniczym Bendamustyna medac należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych o prawdopodobnym związku z podaniem bendamustyny chlorowodorku leczenie należy przerwać.

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.

Zaburzenia serca

W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi pacjenci z zaburzeniami pracy serca oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy 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

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

Reakcja anafilaktyczna

Reakcje anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodorku obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie reakcji związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano reakcje związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych,

przeciwgorączkowych lub glikokortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich reakcji anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe, zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane.

Antykoncepcja

Bendamustyny chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni też zasięgnąć porady na temat przechowywania nasienia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji 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 produktu leczniczego Bendamustyna medac w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu i (lub) równocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność produktu leczniczego Bendamustyna medac.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na działanie genotoksyczne bendamustyny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Bendamustyna medac i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji oraz nie podejmowanie prób poczęcia dziecka, podczas przyjmowania produktu leczniczego Bendamustyna medac i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Bendamustyna medac u kobiet w okresie ciąży. W badaniach nieklinicznych, bendamustyny chlorowodorek powodował obumieranie zarodków i płodów oraz wykazywał działanie teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Produkt

lecniczy Bendamustyna medac nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie produktem Bendamustyna medac jest bezwzględnie konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna zostać poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bendamustyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego produkt leczniczy Bendamustyna medac jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem leczniczym Bendamustyna medac.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Należy doradzić pacjentowi pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez produkt leczniczy Bendamustyna medac nieodwracalnej bezpłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bendamustyny chlorowodorek wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem odnotowano objawy takie jak: ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania czynności takich jak prowadzenie samochodu czy obsługiwanie maszyn, jeśli wystąpią u niego opisane objawy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia NOK, w tym zakażenia oportunistyczne (na przykład wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Posocznica	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zespół rozpadu guza	Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia NOK; trombocytopenia limfopenia	Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego	Hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości NOK		Reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna	Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsensowność, zawroty głowy		Senność, bezgłós	Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		Zaburzenia czynności serca takie jak kołatanie serca, dławica piersiowa, zaburzenia	Wysięk osierdziowy		Tachykardia	Migotanie przedsionków

		rytmu, zawał serca, niewydolność serca				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie		Ostra niewydolność krążenia	Zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zaburzenia czynności płuc			Włóknienie 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 wątroby i dróg żółciowych						Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, zaburzenia skórne NOK, pokrzywka		Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamistogrudkowa, nadmierna potliwość		Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowym i (ang. DRESS)*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Niewydolność nerek, moczówka prosta nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki			Bezpłodność	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, gorączka	Ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt			Niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	Małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia	Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,				

	mocznika	zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				
--	----------	---	--	--	--	--

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania bendamustyny chlorowodoru w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m² pc. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwiennymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym bendamustyny chlorowodorek podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m² pc. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową bendamustyny chlorowodoru udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

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

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do zastosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu randomizowanym uczestniczyło 319 wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Bendamustyna chlorowodorek (BEN) w leczeniu pierwszego rzutu stosowany w dawce 100 mg/m² pc. dożylnie w dniach 1. i 2. porównywano z chlorambucylem (CLB) stosowanym w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. W obu porównywanych grupach pacjenci otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopuryinol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u pacjentów leczonych BEN w porównaniu do pacjentów leczonych CLB (21,5 w porównaniu do 8,3 miesiąca, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wyniosła 19 miesięcy po stosowaniu BEN i 6 miesięcy po leczeniu CLB ($p < 0,0001$). W ocenie bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono jakichkolwiek działań niepożądanych niespodziewanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. Redukcji dawki w grupie BEN dokonano u 34 % pacjentów. Leczenie BEN przerwano u 3,9 % pacjentów z powodu reakcji nadwrażliwości.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte na wynikach dwóch badań II fazy prowadzonych bez grupy kontrolnej. W zasadniczym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, bendamustyna chlorowodorek stosowano w monoterapii u 100 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana kursów wcześniejszych terapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Po uprzednim leczeniu u pacjentów stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. BEN podawano dożylnie w dawce 120 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Całkowity odsetek odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji opiniującej wynosił 75 %, w tym 17 % odpowiedzi całkowitych (odpowieź całkowita/całkowita niepotwierdzona [CR/CRu]) i 58 % – częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia BEN była na ogół dobra.

Wskazanie jest również oparte na innym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu z udziałem 77 pacjentów. Populacja badana była bardziej heterogenna i obejmowała pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi, o powolnym przebiegu lub po transformacji, opornych na rytuksymab podawany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Po uprzednim leczeniu rytuksymabem u pacjentów stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Mediana liczby wcześniejszych

linii chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana kursów wcześniejszych terapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76 %, z medianą czasu trwania remisji wynoszącą 5 miesięcy (29 [95 % CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szczyk mnogi

W prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszej linii bendamustyny chlorowodorkiem w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Bendamustyny chlorowodorek podawano dożylnie w dawce 150 mg/m² pc. w dniach 1. i 2., melfalan także podawano dożylnie w dawce 15 mg/m² pc. w 1. dniu. Każdy z leków stosowano w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależny był od odpowiedzi, podano średnio 6,8 cyklu bendamustyny i 8,7 cyklu melfalanu.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2B}$ po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m² pc. oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty.

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

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30 - 70 % zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z zaburzeniami czynności wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2B}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

AUC oraz całkowity klirens bendamustyny są odwrotnie proporcjonalne ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, 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 widoczne makroskopowo przekrwienie śluzówki i krwotoki w przewodzie pokarmowym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono rozległe zmiany tkanki limfatycznej wskazujące na immunosupresję, zmiany w obrębie kanalików nerkowych i kanalików nasiennych jąder oraz zanikowe, martwicze zmiany nabłonka gruczołu krokowego.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna działa embriotoksycznie i teratogenicznie.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór do infuzji

Udowodniono stabilność fizyczną i chemiczną produktu po rekonstytucji i rozcieńczeniu przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C i wilgotności względnej 60 % oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C - 8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie został zużyty natychmiast, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania. Czas przechowywania zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temp. od 2°C do 8°C, jeśli rekonstytucja/rozcienie nie zostały wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 25 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

Fiolka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 50 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

Fiolki o objętości 25 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 1, 5 i 10 fiołek.

Fiolki o objętości 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 1 i 5 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podczas przygotowywania bendamustyny chlorowodoru należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą i kontaktu z błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone lekiem części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, oczy przemyć roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) przykrytym nieprzepuszczalną dla płynów, absorpcyjną, jednorazową folią. Personel w ciąży nie może zostać dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

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

1. Rekonstytucja

Rekonstytucję proszku należy przeprowadzić niezwłocznie po otwarciu fiołki.

Rozpuścić zawartość każdej fiołki produktu Bendamustyna medac zawierającej 25 mg bendamustyny chlorowodoru w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuścić zawartość każdej fiołki produktu Bendamustyna medac zawierającej 100 mg bendamustyny chlorowodoru w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

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

2. Rozcieńczenie

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

Produkt Bendamustyna medac można rozcieńczać wyłącznie 0,9 % roztworem chlorku sodu.

Nie używać do tego celu żadnego innego roztworu do wstrzykiwań.

3. Podanie

Roztwór podaje się we wlewie dożylnym przez 30 – 60 min.

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23457

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.10.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023