

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bendamustine Accord, 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 (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego) 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, mikrokrystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓLWE 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 niezziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu 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 w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie 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 powierzchni ciała 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 powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.

Szpiczak mnogi

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

Zaburzenie czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem 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 leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

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

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dostępne dane nie są wystarczające do wydania zalecenia dotyczącego 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 produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenie nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr.

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.

Instrukcje dotyczące 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.

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).

Żółtaczka.

Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr].

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

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, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio >4000/ 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) i 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 chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię (<600/ μ l) oraz zmniejszenie liczby (<200/ μ l) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, 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. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Dlatego w trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego.

W przypadku pojawienia się oznak zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodoru 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 bendamustyny chlorowodorkiem 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 bendamustyny chlorowodorkiem 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. Nosicieli HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyny chlorowodorkiem, 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 występowanie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których bendamustyny chlorowodorek podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać leczenie należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów 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 pracy serca

W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi 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 bendamustyny chlorowodorkiem. 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 obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny, i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburykaza). Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopurynolu.

Odczyny anafilaktyczne

Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodoru 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 odczynów związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, glikokortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane.

Antykoncepcja

Bendamustyna chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

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

Jednoczesne stosowanie bendamustyny z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne obciążone 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 śmierci. 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). Istnieje zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir i cymetydyna.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bendamustyny u kobiet w ciąży.

W badaniach nieklinicznych, bendamustyny chlorowodorek wykazywał działanie embrio-/fetoletalne, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Bendamustyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie bendamustyną jest konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna być poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia bendamustyną.

Mężczyźni leczeni bendamustyną nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy doradzić pacjentowi pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez bendamustynę nieodwracalnej bezpłodności.

Karmienie piersią

Nie ustalono czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia produktem Bendamustine Accord.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Bendamustine Accord wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia produktem Bendamustine Accord odnotowano objawy takie jak: ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8).

Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania czynności takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługa maszyn, jeśli wystąpią u niego opisane objawy.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK*, w tym zakażenia		zapalenia płuc wywołane <i>Pneumocys</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	

	oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		<i>tis jiroveci</i>			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK*, trombocytopenia, limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości NOK*		reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna,	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna, zawroty głowy		senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, 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		zaburzenia			włóknienie	zapalenie

układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		czynności płuc			płuc	płuc, krwotok do pecherzyków w płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przetyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowym i (DRESS)*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia 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, zespołu lizy guza oraz anafilaksji.

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny 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 chlorowodorek bendamustyny 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

Swoiste antidotum nie istnieje. 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 dializą 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 chlorowodoru bendamustyny 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, bendamustyny 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, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Bendamustyna (BEN) w leczeniu pierwszego rzutu stosowana była w dawce 100 mg/m² pc. dożylnie, w dniach 1. i 2. Chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. W obu porównywanych ramionach chorzy otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopurynol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu lizy guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych leczonych bendamustyną w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (21,5 vs 8,3 miesiące, $p < 0,0001$ 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. Redukcję dawki w grupie BEN dokonano u 34% pacjentów. Leczenie 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 niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, chlorowodorek bendamustyny stosowano w monoterapii u 100 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wyniosła trzy. Mediana kursów wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wyniosła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Bendamustyny chlorowodorek 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 wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych i 58% – częściowych. Mediana czasu trwania remisji wyniosła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyny 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 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu lub po transformacji w postaci bardziej złośliwej, z opornością na rytuksymab podawany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Po uprzednim leczeniu rytuksymabem u chorych 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 liczby wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, ze średnim czasem trwania remisji 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szczyzak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 chorych na zaawansowaną postać szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszej linii 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 odpowiednich produktów leczniczych ze znacznym zmniejszeniem dawki w ramieniu BP. 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 cykli bendamustyny i 8,7 cykli 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] vs. 12 [95%CI 10-14] miesięcy, p=0,0566). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 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 vs. 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 $t_{1/2\beta}$ 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 równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5.

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

Metabolizm

Pierwszym etapem metabolizmu 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 osobom dawki 120 mg/m² powierzchni ciała 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.

Zaburzenie czynności 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 C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, 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.

Zaburzenie 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, a które stwierdzono w badaniach na zwierzętach po ekspozycji na dawki leku podobne do dawek stosowanych klinicznie, o potencjalnie istotnym znaczeniu dla stosowania klinicznego, 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 cewkowe w obrębie nerek i jąder oraz zanikowe, martwicze zmiany nabłonka gruczołu krokowego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna działa embriotoksycznie i teratogennie.

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

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

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

Roztwór do infuzji

Udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu po rekonstrukcji i rozcieńczeniu przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C-8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia czytelności mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 10 ml lub 50 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Fiolki 10 ml zawierają 25 mg bendamustyny chlorowodoru i pakowane są w opakowania po 5, 10 i 20 fiołek.

Fiolki 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 produktu Bendamustine Accord 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

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

Rozpuścić zawartość każdej fiołki produktu Bendamustine Accord 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. Rozcieńczanie

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

Produkt Bendamustine Accord można rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu. Nie wolno używać do tego celu jakiegokolwiek innego roztworu do wstrzykiwań.

3. Podanie

Produkt Bendamustine Accord 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22166

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.12.2020