

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka produktu leczniczego Bendamustine Zentiva zawiera 25 mg chlorowodoru bendamustyny (w postaci jednowodnego chlorowodoru bendamustyny).

Jedna fiolka produktu leczniczego Bendamustine Zentiva zawiera 100 mg chlorowodoru bendamustyny (w postaci jednowodnego chlorowodoru bendamustyny).

1 ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny, jeśli zastosowano się do wskazań dotyczących rekonstrukcji, 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 prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych 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 chorych 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)

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu; co 4 tygodnie.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu cyklu; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi

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

Zaburzenie czynności szpiku może być związane ze zwiększeniem toksyczności hematologicznej chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/ μ l lub 75 000/ μ l (patrz punkt 4.3).

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

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

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności 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.

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl).

Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl).

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 konieczne dostosowanie dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorowodoru bendamustyny u dzieci nie zostały dotychczas ustalone. Aktualnie dostępne dane nie są wystarczające, aby przedstawić zalecenie dotyczące dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

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.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas przygotowywania oraz przed podaniem produktu leczniczego

Instrukcję dotyczącą rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem przedstawiono w punkcie 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 ciężkie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l).
- Rozległy 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 wystąpić zahamowanie czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów i płytek krwi, stężenie hemoglobiny oraz liczbę neutrofilii. 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), a także zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (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 chlorowodorkiem bendamustyny wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynna 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

Odnotowano występowanie 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 zakończone zgonem. Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza prowadzącego o możliwych działaniach niepożądanych oraz 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. Jeśli reakcje skórne wystąpią, to mogą postępować, a ich ciężkość może się nasilać w trakcie dalszego leczenia. Jeśli reakcje skórne będą się nasilać, podawanie chlorowodorku bendamustyny należy przerwać lub zakończyć. Leczenie należy przerwać w przypadku podejrzenia, że obserwowane ciężkie reakcje skórne mają związek z podawaniem chlorowodorku bendamustyny.

Zaburzenia pracy serca

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

Reakcje anafilaktyczne

Reakcje anafilaktyczne w trakcie wlewu chlorowodorku bendamustyny 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 chorych, u których obserwowano odczynny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych oraz glikokortykosteroidów, w celu zapobieżenia wystąpienia ciężkich reakcji podczas wykonywania wlewu w kolejnych cyklach leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne 3. stopnia lub cięższe, zazwyczaj nie kontynuuje się leczenia.

Antykoncepcja

Chlorowodorek bendamustyny jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni decydować się na poczęcie dziecka w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez produkt leczniczy nieodwracalnej bezpłodności.

Wynacznienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji usunąć igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zastosowanie leczenia, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynosi jednoznacznych korzyści.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas stosowania chlorowodorku bendamustyny w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu leczniczego i (lub) jednocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność chlorowodorku bendamustyny.

Jednoczesne stosowanie chlorowodorku bendamustyny z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne 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 zmniejszona 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

Ciąża

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

W badaniach nieklinicznych, chlorowodorek bendamustyny wykazywał działanie embrio-/fetoletalne, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Chlorowodorek bendamustyny nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie chlorowodorkiem bendamustyny 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 chlorowodorkiem bendamustyny.

Mężczyźni leczeni chlorowodorkiem bendamustyny nie powinni decydować się na poczęcie 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 chlorowodorek bendamustyny nieodwracalnej bezpłodności.

Karmienie piersią

Nie ustalono czy chlorowodorek bendamustyny przenika do mleka ludzkiego, dlatego też jego stosowanie jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia chlorowodorkiem bendamustyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane związane z chlorowodorkiem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	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)		zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny,			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
(w tym torbiele i polipy)			ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK*, małopłytkowość, limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości NOK*		reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomo-anafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsensowność, zawroty głowy		senność, bezgłós	zaburzenia smaku, parestezja, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca, takie jak kołatanie serca, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca	wysiłek do osierdzia, zawał serca, 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			włóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego,	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, zaburzenia skórne		rumień, zapalenie skóry,		zespół Stevensa-Johnsona,

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Często nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		NOK*, pokrzywka		świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

*NOK – nieopisane w innej kategorii

Opis wybranych działań niepożądanych

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu 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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka chlorowodoru bendamustyny wynosiła 280 mg/m². Kardiologiczne objawy niepożądane 2. stopnia 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. Toksyczność ograniczająca dawkę stanowiła małopłytkowość 4. stopnia. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoista odtrutka 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.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w nieznacznym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Chlorowodorek bendamustyny 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 występującymi u myszy, szczurów i ludzi (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono 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 uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych, chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Chlorowodorek bendamustyny (BEN) w leczeniu pierwszego rzutu stosowany był w dawce 100 mg/m² dożylnie, w dniach 1. i 2. chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg w dniach 1. i 15. W obu porównywanych grupach chorzy otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopurynol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych leczonych bendamustyną w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (21,5 w porównaniu do 8,3 miesiący, $p < 0,0001$ 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 przerwano u 3,9% pacjentów z powodu reakcji alergicznych.

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, chlorowoderek 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 wynosiła trzy. Mediana kursów wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Chlorowoderek bendamustyny podawano dożylnie w dawce 120 mg/m^2 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, zgodnie z opinią niezależnej komisji. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyną 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 terapii rytuksymabem wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1; 43,1] tygodni).

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 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). Kwalifikacja chorego do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych ani obecność konkretnych schorzeń współistniejących nie odgrywała roli we włączaniu chorych do tego badania. Chlorowoderek bendamustyny podawano dożylnie w dawce 150 mg/m^2 w dniach 1. i 2., melfalan także podawano dożylnie w dawce 15 mg/m^2 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] wobec 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 l.

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 było wydalane 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 metabolity polarne.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z łagodnymi zaburzeniami czynności 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.

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, 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 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

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór do infuzji

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

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli gotowy do użycia produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania po rekonstytucji lub rozcieńczeniu produktu leczniczego podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Opakowania zawierające:

25 mg: 1, 5, 10, 20 fiolek.

100 mg: 1, 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 chlorowodoru bendamustyny 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 powinien zostać dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

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

1. Rekonstrukcja

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Bendamustine Zentiva zawierającej 25 mg chlorowodoru bendamustyny w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Bendamustine Zentiva zawierającej 100 mg chlorowodoru bendamustyny w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wytrząsanie.

Rozpuszczony koncentrat zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny 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 leczniczego Bendamustine Zentiva 0,9% roztworem chlorku sodu do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

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

3. Podanie

Produkt leczniczy Bendamustine Zentiva podaje się we wlewie dożylnym przez 30–60 min.

Fiolka jest do jednorazowego użytku.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy , 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23050

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021