

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 25 mg bendamustyny chlorowodorku (w postaci bendamustyny chlorowodorku jednowodnego).

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

1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg bendamustyny chlorowodorku po rekonstytucji zgodnie z punktem 6.6.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (stadium choroby B lub C według klasyfikacji Bineta), u których chemioterapia skojarzona z fludarabiną nie jest zalecana.

Monoterapia u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi o powolnym przebiegu, u których progresja choroby nastąpiła w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Leczenie pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salmona) w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie kwalifikują się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz którzy w momencie rozpoznania mają objawy istotnej klinicznie neuropatii, uniemożliwiającej zastosowanie leczenia talidomidem lub bortezomibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Monoterapia przewlekłej białaczki limfocytowej

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

Monoterapia chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu opornego na rytuksymab

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

Szpiczak mnogi

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

Niewydolność wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zaleca się zmniejszenie dawki o 30% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2-3,0 mg/dl).

Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz także punkt 5.2).

Sposób podawania

Należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6).

Wlew dożylny musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Wyjściowa zmniejszona czynność szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3 000/ μ l lub 75 000/ μ l (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać lub wstrzymać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio do wartości <3 000/ μ l lub <75 000/ μ l. Leczenie można kontynuować, jeśli liczba leukocytów zwiększy się do wartości >4 000/ μ l, a liczba płytek krwi do wartości >100 000/ μ l.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach, a ich regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle monitorowanie morfologii krwi w trakcie przerw w leczeniu (patrz punkt 4.4).

Jeśli wystąpi toksyczność niehematologiczna, to dawkę leku należy zmniejszyć w oparciu o najwyższy stopień toksyczności w skali CTC osiągnięty w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia 3. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności według skali CTC, zaleca się przerwanie leczenia.

Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, obliczoną indywidualnie, zmniejszoną dawkę należy podać 1. i 2. dnia odpowiedniego cyklu leczenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

- Okres karmienia piersią
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl)
- Żółtaczka
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku i duże zmiany liczby komórek krwi (zmniejszenie liczby leukocytów i (lub) płytek krwi odpowiednio do wartości < 3 000/μl lub < 75 000/μl)
- Duże zabiegi chirurgiczne w okresie krótszym niż 30 dni od rozpoczęcia leczenia
- Zakażenia, w szczególności przebiegające z leukopenią
- Szczepienie przeciw żółtej febrze

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

U pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem może wystąpić mielosupresja. Jeśli wystąpi mielosupresja wywołana leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu monitorować liczbę leukocytów, płytek krwi, stężenie hemoglobiny i liczbę neutrofilów. Zalecana liczba leukocytów i (lub) płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia wynosi odpowiednio > 4 000/μl lub > 100 000/μl.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących bendamustynę chlorowodorek 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 obinituzumabem, donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym zakończonych zgonem. Leczenie bendamustyny chlorowodorkiem może powodować przedłużoną limfopenię (<600/μl) oraz zmniejszenie liczby (<200/μl) 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 bendamustynę chlorowodorek jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+, po leczeniu bendamustyny chlorowodorkiem, są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/μl), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia). Dlatego podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem 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 bendamustyny chlorowodorku.

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)

Zgłaszano reaktywację zakażenia u pacjentów, którzy są nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu bendamustyny chlorowodorku, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed zastosowaniem bendamustyny chlorowodorku, u pacjentów należy wykonać badanie serologiczne w celu wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Pacjentów, którzy są nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B a konieczne jest zastosowanie u nich leczenia bendamustyny chlorowodorkiem, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zapalenia wątroby przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Zgłaszano wystąpienie reakcji skórnych, takich jak wysypka, ciężkie reakcje skórne i wysypki pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek zgłaszano przypadki, wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy kończącej się zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani przez lekarza prowadzącego o możliwych działaniach niepożądanych. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre reakcje wystąpiły po podaniu bendamustyny chlorowodoru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, więc określenie dokładnego związku przyczynowo-skutkowego nie było możliwe. Jeśli reakcje skórne wystąpią, mogą postępować i nasilać się podczas dalszego leczenia. Jeśli reakcje skórne nasila się, leczenie bendamustyny chlorowodorkiem należy wstrzymać lub przerwać. Leczenie należy przerwać w przypadku podejrzenia, że obserwowane ciężkie reakcje skórne mają związek z podawaniem chlorowodoru bendamustyny.

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

Podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy ściśle monitorować stężenie potasu we krwi u pacjentów z zaburzeniami pracy serca i stosować suplementację potasu, gdy jego stężenie wynosi poniżej 3,5 mEq/l. Należy wykonać 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 podawać leki przeciwwymiotne w objawowym leczeniu nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza

W badaniach klinicznych zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza związanego z leczeniem bendamustyny chlorowodorkiem. Początek objawów następuje w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny chlorowodoru i bez odpowiedniego postępowania może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci. Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych, takich jak odpowiednie nawodnienie i dokładne monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, a w szczególności stężenia potasu i kwasu moczowego oraz zastosowanie związków hipourykemizujących (allopurynol i rasburiakaza). Zgłoszono kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka po jednoczesnym podaniu bendamustyny i allopurynolu.

Anafilaksja

W badaniach klinicznych często występowały reakcje związane z infuzją bendamustyny chlorowodoru. Objawy są zazwyczaj łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. Rzadko występowały ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjentów o objawy wskazujące na wystąpienie reakcji związanych z infuzją. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, to w trakcie kolejnych cykli leczenia należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegających wystąpieniu ciężkich reakcji, takich jak podanie leków przeciwhistaminowych, przeciwożrzętkowych i glikokortykosteroidów.

Pacjentom, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości stopnia 3. lub wyższego, zazwyczaj nie podawano ponownie leku.

Antykoncepcja

Bendamustyny chlorowodorek wykazuje działanie teratogenne i mutagenne.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka podczas leczenia oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności.

Wynaczynienie

Podanie pozanaczyniowe należy natychmiast przerwać. Należy wycofać igłę po krótkiej aspiracji. Następnie okolice objęte wynaczynieniem należy schłodzić. Ramię należy unieść. Nie ma wyraźnych korzyści wynikających z dodatkowego leczenia, takiego jak zastosowanie glikokortykosteroidów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji *in vivo*.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bendamustine Glenmark 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 śmierci. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest zaburzona w związku z chorobą podstawową.

Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP) (patrz punkt 5.2). W związku z tym możliwa jest interakcja 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 produktu leczniczego Bendamustine Glenmark u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych, bendamustyny chlorowodorek wykazywał działanie śmiertelne na zarodek i płód, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu leczniczego Bendamustine Glenmark u kobiet w ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poinformować matkę o ryzyku dla płodu. Jeśli zastosowanie produktu leczniczego Bendamustine Glenmark w czasie ciąży jest bezwzględnie konieczne lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować ją o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pacjentka powinna być uważnie monitorowana. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

Płodność

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem leczniczym Bendamustine Glenmark.

Mężczyźni leczeni produktem leczniczym Bendamustine Glenmark nie powinni poczynać 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 nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej terapią produktem leczniczym Bendamustine Glenmark.

Karmienie piersią

Nie ustalono czy bendamustyna przenika do mleka ludzkiego, dlatego podawanie produktu leczniczego Bendamustine Glenmark jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia produktem leczniczym Bendamustine Glenmark.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bendamustine Glenmark ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie stosowania bendamustyny chlorowodoru zgłaszano objawy takie jak ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdu 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 działań niepożądanych związanych z bendamustyną chlorowodorkiem.

Tabela 1. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem.

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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i>), w tym oportunistyczne (np. zakażenie wirusem półpaśca, cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)		zapalenie płuc spowodowane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			

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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia niesklasyfikowana gdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i>), trombocytopenia, limfopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	zaburzenia czynności szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i>)		reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność, zawroty głowy		senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca, takie jak kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysięk 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

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
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, zaburzenia skórne niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. NOS, <i>not otherwise specified</i>), pokrzywka		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwiczne oddzielenie się naskórka (TEN) osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS)*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

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
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek, nerkowa moczów-ka prosta

NOS= niesklasyfikowane nigdzie indziej
 (*=leczenie skojarzone z rituksymabem)

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Ryzyko zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej jest większe u pacjentów otrzymujących leki alkilujące (w tym bendamustynę). 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 co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 280 mg/m² pc. Zaburzenia serca stopnia 2. w klasyfikacji CTC z odpowiadającymi im zmianami niedokrwienymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym bendamustyny chlorowodorek podawano w 30-minutowym wlewie dożylnym 1. i 2. dnia co 3 tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m² pc.

Trombocytopenia 4. stopnia stanowiła toksyczność ograniczającą dawkę. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie przy przedawkowaniu

Nie istnieje swoista odtrutka. Skutecznymi sposobami ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być przeszczep szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentratu czerwonych krwinek) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowym działaniu. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze polega przede wszystkim na tworzeniu wiązań krzyżowych w pojedynczej i podwójnej nici DNA na drodze alkilacji. W wyniku tego działania dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy DNA i jego naprawy. Skuteczność przeciwnowotworową bendamustyny chlorowodoru wykazano w kilku badaniach *in vitro* z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (rak piersi, niedrobnokomórkowy i drobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i różne typy białaczki) i w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek wykazywał działanie odmienne 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 nie wykazano pełnej oporności krzyżowej pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednak, liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu randomizowanym, uczestniczyło 319 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium B lub C według klasyfikacji Bineta, którzy nie byli wcześniej leczeni. Leczenie pierwszego rzutu bendamustyny chlorowodorkiem (BEN) w dawce 100 mg/m² pc., podawano dożylnie w 1. i 2. dniu cyklu leczenia, porównano z leczeniem chlorambucylem (CLB) w dawce 0,8 mg/kg mc., podawanym w 1. i 15. dniu cyklu leczenia - przez 6 cykli w obu grupach badania. W celu uniknięcia wystąpienia zespołu rozpadu guza pacjenci otrzymywali allopuryinol.

U pacjentów otrzymujących BEN odnotowano znacząco dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do pacjentów otrzymujących CLB (21,5 w porównaniu do 8,3 miesięcy, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się w sposób istotny statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wynosiła 19 miesięcy u pacjentów otrzymujących BEN i 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących CLB ($p < 0,0001$). W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono wystąpienia niespodziewanych działań niepożądanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. U 34% pacjentów zmniejszono dawkę BEN. Leczenie BEN przerwano u 3,9% pacjentów ze względu na wystąpienie reakcji alergicznych.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu oparte jest na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu otwartym, 100 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi B-komórkowymi o powolnym przebiegu, opornymi na leczenie rytuksymabem, podawanym w monoterapii lub terapii skojarzonej, otrzymywało BEN w monoterapii. Mediana liczby wcześniejszych otrzymanych przez pacjentów cykli chemoterapii lub terapii biologicznej wynosiła 3. Mediana liczby wcześniejszych cykli zawierających rytuksymab wynosiła 2. W ciągu 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem u pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub wystąpiła progresja nowotworu. Dawka BEN wynosiła 120 mg/m² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu cyklu leczenia, w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas trwania leczenia zależał od odpowiedzi klinicznej (zaplanowano 6 cykli). Łączny odsetek odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję wynosił 75%, w tym uzyskano 17% odpowiedzi całkowitych (remisji całkowitych oraz remisji całkowitych niepotwierdzonych) i 58% odpowiedzi częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. BEN podawany w tej dawce i w tym schemacie był ogólnie dobrze tolerowany.

Wskazanie to jest również oparte na wynikach innego, prospektywnego, wieloośrodkowego, otwartego badania z udziałem 77 pacjentów. Populacja badanych pacjentów była bardziej zróżnicowana i obejmowała pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym B-komórkowym o powolnym przebiegu i po transformacji w typy chłoniaków o wyższym stopniu złośliwości, oporne na leczenie rytuksymabem podawanym w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Po leczeniu rytuksymabem u pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub wystąpiła progresja nowotworu w ciągu 6 miesięcy albo wystąpiły działania niepożądane. Mediana liczby wcześniejszych cykli chemoterapii lub terapii biologicznej wynosiła 3. Mediana liczby wcześniejszych cykli zawierających rytuksymab wynosiła 2. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76% z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu brało udział 131 pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Porównano leczenie pierwszego rzutu bendamustyny chlorowodorkiem w skojarzeniu z prednizonem (BP) i leczenie z zastosowaniem melfalanu i prednizonu (MP). Tolerancja na lek w obu grupach badania była zgodna z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa stosowania badanych leków, ze znacząco częstszym zmniejszeniem dawki w grupie leczonej według schematu BP. Bendamustyny chlorowodorek podawano dożylnie w dawce 150 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu leczenia a melfalan dożylnie w dawce 15 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu leczenia, każdy w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależał od odpowiedzi klinicznej i wynosił średnio 6,8 cykli w grupie leczonej według schematu BP i 8,7 cykli w grupie leczonej według schematu MP.

U pacjentów leczonych według schematu BP wartość mediany czasu przeżycia bez progresji choroby jest większa niż u pacjentów otrzymujących schemat MP (15 [95% CI 12-21] w porównaniu do 12 [95% CI 10-14] miesięcy) (p = 0,0566). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 14 miesięcy podczas leczenia według schematu BP i 9 miesięcy podczas leczenia według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy podczas leczenia według schematu BP i 12 miesięcy podczas leczenia według schematu MP. Całkowity czas przeżycia nie różnił się znacząco (35 miesięcy dla schematu BP i 33 miesiące dla schematu MP). Tolerancja na lek w obu grupach badania była zgodna z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa stosowania badanych leków, ze znacząco częstszym zmniejszeniem dawki w grupie leczonej według schematu BP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Po 30 minutach wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W stanie stacjonarnym po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie, objętość dystrybucji wynosiła 15,8–20,5 l.

Ponad 95% substancji wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami).

Biotransformacja

Główną drogą metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-demetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inną główną drogą metabolizmu bendamustyny jest sprzęganie z glutationem.

W badaniach *in vitro* bendamustyna nie hamuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4.

Eliminacja

Średni całkowity klirens po podaniu 12 osobom 30 minutowego wlewu dożylnego w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki jest wydalone w moczu w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano pod względem ich ilości wydalonej z moczem w następującej kolejności: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > metabolit po utlenianiu > N-demetylobendamustyna. Z żółcią wydalone są głównie metabolity o charakterze polarnym.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z łagodną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl) nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych. Nie stwierdzono istotnych różnic parametrów C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność w stosunku do stężenia bilirubiny w surowicy.

Niewydolność nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach histologicznych na psach stwierdzono makroskopowo widoczne przekrwienie błony śluzowej i krwotoki w przewodzie pokarmowym. Badania mikroskopowe wykazały rozległe zmiany w tkance limfatycznej, wskazujące na immunosupresję oraz zmiany cewkowe w obrębie nerek i jąder, jak również zmiany atroficzne, zmiany martwicze w nabłonku gruczołu krokowego.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne.

Bendamustyna indukuje aberracje chromosomowe i wywiera działanie mutagenne *in vivo* oraz *in vitro*. Długotrwałe badania na samicach myszy wykazały działanie rakotwórcze bendamustyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwór do infuzji

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu trwałość chemiczna i fizyczna zachowana była przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C i wilgotności względnej powietrza 60% oraz przez 2 dni w temperaturze od 2°C do 8°C w workach polietylenowych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Produkt nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczanie (itp.) miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolkę należy przechowywać 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

Fiolki ze szkła oranżowego typu I o pojemności 25 ml lub 50 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-top.

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

Fiolki o pojemności 50 ml zawierają 100 mg bendamustyny chlorowodoru i dostępne są w pudełkach tekturowych po 1 i 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

1. Rekonstytucja

Produkt należy przygotować natychmiast po otwarciu fiolki.

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

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

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

2. Rozcieńczanie

Bezpośrednio po uzyskaniu klarownego roztworu (zwykle po 5–10 minutach) należy rozcieńczyć całkowitą zalecaną dawkę produktu leczniczego Bendamustine Glenmark 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt leczniczy Bendamustine Glenmark należy rozcieńczać tylko 0,9% roztworem chlorku sodu, nie należy stosować jakiegokolwiek innego roztworu do wstrzykiwań.

3. Podanie

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

Fiolki przeznaczone są 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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22803

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.11.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.09.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.01.2024