

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml  
prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 mg bendamustínium-chloridu (ako monohydrát bendamustínium-chloridu).

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg bendamustínium-chloridu (ako monohydrát bendamustínium-chloridu).

1 ml koncentrátu obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg bendamustínium-chloridu, ako je uvedené v časti 6.6.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu  
Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prvej línie chronickej lymfocytickej leukémie (v štádiu B alebo C podľa Bineta) u pacientov, pre ktorých nie je vhodná kombinovaná chemoterapia fludarabínom.

Indolentné nehodgkinovské lymfómy ako monoterapia u pacientov s progredujúcim ochorením počas alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom zahŕňajúcim rituximab.

Liečba prvej línie mnohopočetných myelómov (progredujúcich v štádiu II alebo v štádiu III podľa Durie-Salmon) v kombinácii s prednizónom u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí nespĺňajú kritériá na transplantáciu autológnych kmeňových buniek a ktorí mali v čase diagnózy klinickú neuropatiu, vylučujúcu použitie liečby talidomidom alebo bortezomibom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Monoterapia chronickej lymfocytickej leukémie*

100 mg bendamustínium-chloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela 1. a 2. deň; každé 4 týždne maximálne 6-krát.

##### *Monoterapia indolentných nehodgkinovských lymfómov nereagujúcich na rituximab*

120 mg bendamustínium-chloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela 1. a 2. deň; každé 3 týždne minimálne 6-krát.

##### *Mnohopočetný myelóm*

120 mg – 150 mg bendamustínium-chloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela v dňoch 1 a 2; 60 mg prednizónu na 1 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela i.v. alebo per os 1. až 4. deň; každé 4 týždne minimálne 3-

krát.

#### *Porucha funkcie pečene*

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná žiadna zmena dávkovania u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín < 1,2 mg/dl). 30 % zníženie dávky sa odporúča u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín 1,2 – 3,0 mg/dl).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (hodnoty sérového bilirubínu > 3,0 mg/dl) (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Na základe farmakokinetických údajov nie sú potrebné žiadne zmeny dávkovania u pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené skúsenosti.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť bendamustínium-chloridu sa u detí nestanovila. Aktuálne dostupné údaje nie sú dostatočné na stanovenie odporúčania pre dávkovanie.

#### *Starší pacienti*

Neexistujú žiadne dôkazy o potrebe zmeny dávkovania u starších pacientov (pozri tiež časť 5.2).

#### Spôsob podávania

Na intravenóznou infúziu v priebehu 30 – 60 minút (pozri časť 6.6).

Infúzia sa musí podávať pod dohľadom lekára s kvalifikáciou a skúsenosťami s používaním chemoterapie.

Nedostatočná funkcia kostnej drene súvisí so zvýšenou hematologickou toxicitou vyvolanou chemoterapiou. Liečba sa nesmie začať, ak počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesli pod < 3000/μl alebo < 75 000/μl, v uvedenom poradí (pozri časť 4.3).

Liečba sa musí ukončiť alebo odložiť, ak počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesli pod < 3000/μl alebo < 75 000/μl, v uvedenom poradí. V liečbe sa môže pokračovať až keď sa počet leukocytov zvýši na > 4000/μl a počet krvných doštičiek na > 100 000/μl.

Najnižšia hodnota (nadir) leukocytov a krvných doštičiek sa dosahuje po 14 – 20 dňoch s regeneráciou po 3 – 5 týždňoch. V období bez terapie sa odporúča prísne monitorovanie krvného obrazu (pozri časť 4.4).

V prípade nehematologickej toxicity sa redukcia dávkovania musí zakladať na najhorších CTC stupňoch toxicity v predchádzajúcom cykle. V prípade toxicity CTC 3. stupňa sa odporúča 50 % zníženie dávky. Prerušenie liečby sa odporúča v prípade toxicity CTC 4. stupňa.

Ak pacient vyžaduje zmenu dávkovania, individuálne vypočítaná znížená dávka sa musí podať v 1. a 2. deň príslušného cyklu liečby.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.
- Závažná porucha funkcie pečene (sérový bilirubín > 3,0 mg/dl).
- Žltáčka.
- Závažné potlačenie funkcie kostnej drene a závažné zmeny krvného obrazu (pokles počtu leukocytov a/alebo krvných doštičiek < 3000/μl alebo < 75 000/μl, v uvedenom poradí).

- Závažný chirurgický zákrok menej ako 30 dní pred začatím liečby.
- Infekcie, predovšetkým zahŕňajúce leukocytopeniu.
- Očkovanie proti žltej zimnici.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### **Myelosupresia**

U pacientov liečených bendamustíniom-chloridom sa môže prejavovať myelosupresia. V prípade výskytu myelosupresie súvisiacej s liečbou sa musia najmenej raz týždenne monitorovať leukocyty, krvné doštičky, hemoglobín a neutrofily. Pred začatím ďalšieho cyklu terapie sa odporúčajú nasledujúce parametre: hodnoty leukocytov a/alebo krvných doštičiek > 4 000/μl alebo > 100 000/μl, v uvedenom poradí.

##### **Infekcie**

S užívaním bendamustíniom-chloridu sa objavili závažné a smrteľné infekcie, vrátane bakteriálnych (sepsa, pneumónia) a oportúnnych infekcií ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), vírus varicella zoster (VZV) a cytomegalovírus (CMV). Po použití bendamustínu, najmä v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), vrátane prípadov so smrteľnými následkami. Liečba bendamustíniom-chloridom môže spôsobiť predĺženú lymfocytopeniu (< 600/μl) a znížiť počet CD4<sup>+</sup> T-lymfocytov (pomocných T-lymfocytov) (< 200/μl) až na 7 – 9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopenia a pokles počtu CD4<sup>+</sup> T-lymfocytov sú výraznejšie pri kombinácii bendamustíniom-chloridu s rituximabom. Pacienti s lymfopéniou a nízkym počtom CD4<sup>+</sup> T-lymfocytov po liečbe bendamustíniom-chloridom sú náchylnejšie na (oportúnne) infekcie. V prípade nízkeho počtu CD4<sup>+</sup> pozitívnych T-buniek (< 200/μl) sa má zväžiť profylaxia pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všetci pacienti majú byť počas liečby sledovaní kvôli výskytu respiračných prejavov a príznakov. Pacientov je potrebné inštruovať, aby ihneď hlásili nové prejavy infekcie, vrátane horúčky alebo respiračných príznakov. Ak existujú príznaky na (oportúnne) infekcie, je potrebné zväžiť vysadenie bendamustíniom-chloridu.

U pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo príznakmi sa má pri diferenciálnej diagnostike zväžiť PML. V prípade podozrenia na PML je potrebné uskutočniť príslušné diagnostické vyšetrenia a prerušiť liečbu až do vylúčenia PML.

##### **Reaktivácia hepatitídy B**

U pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi vírusu sa po užití bendamustíniom-chloridu objavila reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady vyústili do akútneho zlyhania pečene alebo smrti. Pred začatím liečby bendamustíniom-chloridom je potrebné pacientov testovať na HBV infekciu. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B (vrátane tých s aktívnym ochorením) a u pacientov, u ktorých sa zistí pozitívny test na HBV infekciu počas liečby je potrebné osloviť odborníkov na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači HBV, u ktorých je potrebná liečba bendamustíniom-chloridom, sa musia pozorne sledovať pre príznaky a prejavy aktívnej infekcie HBV počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

##### **Kožné reakcie**

Bolo nahlásených viacero kožných reakcií. Tieto prípady zahŕňali vyrážku, závažné kožné reakcie a bulózne exantém. Po užití bendamustínu boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), niektoré aj smrteľné. Pacienti majú byť upozornení na prejavy a príznaky týchto reakcií zo strany predpisujúcich lekárov a má sa im povedať, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich prejavujú tieto príznaky. K niektorým príhodám došlo po podaní bendamustíniom-chloridu v kombinácii s inými chemoterapeutikami, preto presná súvislosť nie je známa. Ak dochádza ku kožným reakciám, pri ďalšej liečbe môžu progredovať a ich závažnosť sa môže zvyšovať. Ak kožné reakcie progredujú, liečba bendamustíniom-chloridom sa musí prerušiť alebo ukončiť. V prípade závažných kožných reakcií s podozrením na súvislosť s bendamustíniom-chloridom sa musí liečba ukončiť.

### **Nemelanómová rakovina kože**

V klinických štúdiách bolo u pacientov liečených bendamustínom pozorované zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (karcinóm bazálnych a skvamózných buniek). U všetkých pacientov, ale najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože, sa odporúčajú pravidelné vyšetrenia kože.

### **Poruchy srdcovej činnosti**

Počas liečby bendamustínum-chloridom je nutné u pacientov s poruchami srdcovej činnosti monitorovať koncentrácie draslíka v krvi a ak  $K^+ < 3,5$  mEq/l, musí sa podať draslíková náhrada a urobiť EKG vyšetrenie.

S liečbou bendamustínum-chloridom boli hlásené smrteľné prípady infarktu myokardu a srdcového zlyhania. Pacientov s ochorením srdca alebo ak ho mali v minulosti je potrebné starostlivo sledovať.

### **Nauzea, vracanie**

Na symptomatickú liečbu nauzey a vracania sa môže podávať antiemetikum.

### **Syndróm lýzy tumoru**

Pri klinických skúškach bol u pacientov liečených Bendamustínom Glenmark 2,5 mg/ml pozorovaný syndróm lýzy tumoru (SLT). Jeho nástup sa dostavuje do 48 hodín po prvej dávke Bendamustínu Glenmark 2,5 mg/ml a bez intervencie môže viesť k akútne zlyhaniu obličiek a ku smrti. Medzi preventívne opatrenia patrí primeraná hydratácia, podrobné monitorovanie krvných chemických parametrov, predovšetkým hladín draslíka a kyseliny močovej a pred začatím liečby sa má zväziť užívanie hypourikemických látok (alopurinolu a rasburikázy). Pri súbežnom podávaní bendamustínu a alopurinolu bolo pozorovaných niekoľko prípadov Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy.

### **Anafylaxia**

Pri klinických štúdiách sa často vyskytovali infúzne reakcie na bendamustínum-chlorid. Príznaky sú spravidla mierne a zahŕňajú horúčku, triašku, svrbenie a exantém. V zriedkavých prípadoch dochádzalo k závažným anafylaktickým a pseudoanafylaktickým reakciám. Je potrebné opýtať sa pacientov na príznaky a infúzne reakcie po ich prvom cykle liečby. Pri následných cykloch je potrebné zväziť opatrenia na prevenciu závažných reakcií, vrátane podania antihistaminík, antipyretík a kortikosteroidov pacientom, u ktorých sa predtým prejavili infúzne reakcie.

Pacienti, u ktorých sa prejavili alergické reakcie 3. stupňa alebo horšie, spravidla neboli opätovne vystavení tejto stimulácii.

### **Antikoncepcia**

Bendamustínumchlorid je teratogénny a mutagénny.

Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Pacienti mužského pohlavia nesmú počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení počať dieťa. Majú sa poradiť o konzervácii spermií pred liečbou bendamustínum-chloridom s ohľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti.

### **Extravazácia**

Podávanie extravazálnej injekcie musí byť okamžite zastavené. Po krátkej aspirácii sa ihla musí vybrať. Postihnutú oblasť tkaniva je potrebné následne ochladzovať. Rameno musí byť zdvihnuté. Prídavné liečby, ako je používanie kortikosteroidov, nemajú jednoznačný prínos.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné *in vivo* štúdie.

Keď sa Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml podáva v kombinácii s myelosupresívnymi látkami, účinok Bendamustínu Glenmark 2,5 mg/ml a/alebo súbežne podávaného lieku na kostnú dreň sa môže znásobiť. Každá liečba znižujúca stav výkonnosti pacienta alebo narušujúca funkciu kostnej drene

môže zvyšovať toxicitu Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml.

Kombinácia Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml s cyklosporínom alebo takrolimom môže spôsobiť prílišnú imunosupresiu s rizikom lymfoproliferácie.

Cytostatiká môžu znižovať tvorbu protilátok po očkovaní živým vírusom a zvyšovať riziko infekcie, ktorá môže viesť k fatálnemu následku. Toto riziko je zvýšené u osôb už postihnutých imunosupresiou spôsobenou ich ochorením.

Metabolizmus bendamustínu zahŕňa aj izoenzým CYP 1A2 cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu existuje potenciál interakcie s CYP1A2 inhibítormi ako je fluvoxamín, ciprofloxacín, acyklovir, cimetidín.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých pacientov.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml u gravidných žien. V predklinických štúdiách bol bendamustínium-chlorid pre embryo a plod letálny, teratogénny a genotoxický (pozri časť 5.3). Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml sa počas gravidity nesmie používať, iba ak v absolútne nevyhnutných prípadoch. Matka musí byť informovaná o riziku pre plod. Ak je liečba Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml počas gravidity absolútne nevyhnutná, alebo ak dôjde k otehotneniu v priebehu liečby, pacientka musí byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a musí byť starostlivo sledovaná. Je potrebné zvážiť prípadné genetické poradenstvo.

#### Fertilita

##### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinné antikoncepčné metódy pred aj počas liečby Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml.

Mužom, ktorí sa liečia Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml, sa preto neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení. Liečba Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť, preto sa odporúča pred začatím liečby poradiť sa o možnosti konzervácie spermií.

#### Dojčenie

Nie je známe, či bendamustín prechádza do materského mlieka, preto je Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má počas liečby Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml ukončiť.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Bendamustin Glenmark 2,5 mg/ml má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Bendamustinom Glenmark 2,5 mg/ml bola hlásená ataxia, periférna neuropatia a ospalosť (pozri časť 4.8). Pacientov je treba poučiť, ak pocítia tieto príznaky, že sa musia vyhnúť potenciálne nebezpečným úlohám ako je vedenie vozidiel a obsluha strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie nežiaduce reakcie na bendamustínium-chlorid sú hematologické nežiaduce reakcie (leukopénia, trombopénia), dermatologická toxicita (alergické reakcie), konštitucionálne príznaky (horúčka), gastrointestinálne príznaky (nauzea, vracanie).

Nasledujúca tabuľka odráža údaje získané s bendamustínium-chloridom.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených bendamustíniom-chloridom

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA  | Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )  | Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )                             | Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )             | Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )        | Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )   | Neznáme (z dostupných údajov) |
|---|--|--|--|---|---|-------------------------------|
| Infekcie a nákazy   | infekcia NOS vrátane oportúnnych infekcií (napr. Herpes zoster, cytomegalovírus, hepatitída B) |  | pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>        | sepsa   | primárna atypická pneumónia   |                               |
| Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov) |  | syndróm lýzy tumoru  |  | myelodysplastický syndróm, akútna myeloidná pneumónia |   |                               |
| Poruchy krvi a lymfatického systému   | leukopénia NOS, trombocytopenia, lymfopénia  | hemorágia, anémia, neutropénia                                 | pancytopénia   | zlyhanie kostnej drene                                | hemolýza  |                               |
| Poruchy imunitného systému  |  | hypersenzitivita NOS   |  | anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia         | anafylaktický šok   |                               |
| Poruchy nervového systému   | bolesť hlavy   | nespavosť, závrat  |  | somnolencia, afónia                                   | dysgeúzia, parestézia, periférna senzorická neuropatia, anticholinergný syndróm, neurologické poruchy, ataxia, encefalitída |                               |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti   |  | srdcová dysfunkcia ako sú palpitácie, angína pectoris, arytmia | perikardiálna efüzia, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie |   | tachykardia   | atriálna fibrilácia           |

|   |  |   |  |  |   |  |
|---|--|---|--|--|---|--|
| Poruchy ciev                                    |  | hypotenzia, hypertenzia   |  | akútne obehové zlyhanie  | flebitída   |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | pulmonálna dysfunkcia   |  |  | pulmonálna fibróza                                    | pneumoni-tída<br><br>pulmonálna alveolárna hemorágia   |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | nauzea, vracanie   | hnačka, zápcha, stomatitída   |  |  | hemoragická ezofagitída, gastrointestinálna hemorágia |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva               |  | alopécia, kožné poruchy NOS, urtikária  |  | erytém, dermatitída, svrbenie, makulopapulárna vyrážka, hyperhidróza |   | Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov        |  | amenorea  |  |  | neplodnosť  |  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 |  |   |  |  |   | hepatálne zlyhanie   |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania      | zápal sliznice, únava, pyrexia                                     | bolesť, triaška, dehydratácia, anorexia   |  |  | multiorgánové zlyhanie                                |  |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                | zníženie hemoglobínu, zvýšená hladina kreatinínu, zvýšená močovina | zvýšenie AST, zvýšenie ALT, zvýšenie alkalickej fosfatázy, zvýšenie bilirubínu, hypokalémia |  |  |   |  |
| Poruchy obličiek a močových                     |  |   |  |  |   | renálne zlyhanie, nefrogénny   |

|       |  |  |  |  |  |                    |
|-------|--|--|--|--|--|--------------------|
| ciest |  |  |  |  |  | diabetes insipidus |
|-------|--|--|--|--|--|--------------------|

NOS = Bližšie nešpecifikovaný (-á)

(\* = Kombinovaná liečba s rituximabom)

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Boli hlásené izolované prípady nekrózy po neúmyselnom extravaskulárnom podaní a toxickej epidermálnej nekrolýzy, syndrómu lýzy tumoru a anafylaxie.

Riziko myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie je zvýšené u pacientov, ktorí sa liečia alkylujúcimi látkami (vrátane bendamustínu. Sekundárna malignita sa môže objaviť aj niekoľko rokov po ukončení chemoterapie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Po podaní 30-minútovej infúzie Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml raz za 3 týždne bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 280 mg/m<sup>2</sup>. Vyskytli sa srdcové príhody 2. stupňa podľa CTC, ktoré boli kompatibilné s ischemickými zmenami EKG, považovanými za obmedzujúce dávku.

V následnej štúdií s 30-minútovou infúziou Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml v 1. a 2. deň každé 3 týždne bola zistená MTD 180 mg/m<sup>2</sup>. Toxicita obmedzujúca dávku bola trombocytopenia 4. stupňa. Kardiálna toxicita pri tomto režime neobmedzovala dávku.

#### *Protiopatrenia*

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Ako efektívne protiopatrenia na obmedzenie hematologických vedľajších účinkov sa môže uskutočniť transplantácia kostnej drene a transfúzie (doštičky, koncentrované erytrocyty) alebo môžu byť podávané hematologické rastové faktory.

Bendamustínium-chlorid a jeho metabolity sú v malom rozsahu dialyzovateľné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AA09

Bendamustínium-chlorid je alkylačná protinádorová látka s jedinečnou aktivitou. Cytostatický a cytocidný účinok bendamustínium-chloridu sa zakladá v zásade na krížovom naviazaní jednoduchých a dvojitých reťazcov DNA alkyláciou. V dôsledku toho sú narušené funkcie matrixu DNA, syntéza a oprava DNA. Protinádorový účinok bendamustínium-chloridu bol preukázaný vo viacerých štúdiách *in vitro* s rôznymi ľudskými líniami nádorových buniek (rakovina prsníka, nemalobunkový a malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm vaječníka a rôzne leukémie) a *in vivo* v rôznych experimentálnych modeloch nádorov myšacieho, potkanieho a ľudského pôvodu (melanóm, rakovina prsníka, sarkóm, lymfóm, leukémia a malobunkový karcinóm pľúc).

Bendamustínium-chlorid preukázal profil aktivity v líniiach ľudských nádorových buniek, odlišný od iných alkylujúcich látok. Liečivo nevykazovalo žiadnu alebo len veľmi nízku krížovú rezistenciu v líniiach ľudských nádorových buniek s rôznymi rezistenčnými mechanizmami, prinajmenšom v dôsledku pomerne perzistentnej interakcie DNA. Okrem toho bolo pri klinických štúdiách preukázané, že neexistuje žiadna úplná krížová rezistencia bendamustínu s antracyklínmi, alkylačnými látkami ani s rituximabom. Počet hodnotených pacientov je však nízky.



### *Chronická lymfocytická leukémia*

Indikácia na použitie lieku pri chronickej lymfocytickej leukémii sa opiera o jednu otvorenú štúdiu porovnávajúcu bendamustín s chlorambucilom. Do prospektívnej multicentrickej randomizovanej štúdie bolo zaradených 319 predtým neliečených pacientov s chronickou lymfocytickou leukémiou v štádiu B alebo C podľa Bineta, ktorí si vyžadovali liečbu. Bola porovnávaná liečba prvej línie bendamustíniom-chloridom 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. a 2. deň (BEN) s liečbou chlorambucilom 0,8 mg/kg v dňoch 1 a 15 (CLB) počas 6 cyklov v oboch vetvách. Pacienti dostávali alopurinol na prevenciu syndrómu lýzy tumoru.

Pacienti s BEN mali významne dlhší medián prežívania bez progresie ako pacienti s liečbou CLB (21,5 mesiacov v porovnaní s 8,3 mesiacmi,  $p < 0,0001$  pri najnovšom následnom vyšetrení). Celkové prežívanie nebolo štatisticky významne odlišné (medián nebol dosiahnutý). Medián doby trvania remisie je 19 mesiacov s BEN a 6 mesiacov s liečbou CLB ( $p < 0,0001$ ). Hodnotenie bezpečnosti oboch vetiev liečby neodhalilo žiadne neočakávané nežiaduce účinky z hľadiska charakteru a frekvencie. Dávkovanie BEN bolo znížené u 34 % pacientov. Liečba BEN bola predčasne ukončená u 3,9 % pacientov v dôsledku alergických reakcií.

### *Indolentné nehodgkinovské lymfómy*

Indikácia na indolentné nehodgkinovské lymfómy sa opiera na dve nekontrolované skúšania fázy II.

V pilotnej prospektívnej multicentrickej otvorenej štúdiu bolo 100 pacientov s indolentnými B-bunkovými nehodgkinovskými lymfómami, refraktérnymi na mono- alebo kombinovanú terapiu rituximabom, liečených jedným preparátom BEN. Pacienti už dostávali v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov s rituximabom bol 2. Pacienti nezaznamenali žiadnu odpoveď alebo zaznamenali progresiu ochorenia v priebehu 6 mesiacov po liečbe rituximabom. Dávkovanie BEN bolo 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. v 1. a 2. deň, plánované najmenej na 6 cyklov. Dĺžka trvania liečby závisela od odpovede (bolo naplánovaných 6 cyklov). Celkový podiel odpovedí bol 75 %, z toho 17 % úplných (CR a CRu) a 58 % čiastočných odpovedí hodnotených nezávislou kontrolnou komisiou. Medián dĺžky trvania remisie bol 40 týždňov. BEN bol všeobecne dobre tolerovaný, ak sa podával v uvedenom dávkovaní a podľa časového rozvrhu.

Táto indikácia sa opiera aj o ďalšiu prospektívnu multicentrickú otvorenú štúdiu so 77 pacientmi. Skupina pacientov bola heterogénnejšia a zahŕňala: indolentné alebo transformované B-bunkové nehodgkinovské lymfómy refraktérne na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom. Pacienti nemali žiadnu odpoveď ani progresiu v priebehu 6 mesiacov alebo mali nežiaducu reakciu na predchádzajúcu liečbu rituximabom. Pacienti už dostávali v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov s rituximabom bol 2. Celkový podiel odpovedí bol 76 %, pričom medián trvania odpovede bol 5 mesiacov (29 [95 % CI 22,1, 43,1] týždňov).

### *Mnohopočetné myelómy*

Do prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej otvorenej štúdie bolo zaradených 131 pacientov s mnohopočetnými myelómami v pokročilom štádiu (štádium II podľa Durie-Salmon s progresiou alebo štádium III). Bola porovnávaná liečba prvej línie bendamustíniom-chloridom v kombinácii s prednizónom (BP) s liečbou melfalanom a prednizónom (MP).

Znášanlivosť pri oboch liečebných líniiach bola v súlade so známym bezpečnostným profilom príslušného lieku s významne zníženými dávkami v ramene s BP. Dávkovanie bolo 150 mg/m<sup>2</sup> bendamustíniom-chloridu i.v. v 1. a 2. deň, alebo 15 mg/m<sup>2</sup> melfalanu i.v. v 1. deň, obe v kombinácii s prednizónom. Dĺžka liečby závisela od odpovede a v priemere dosiahla 6,8 cyklov v skupine BP a 8,7 cyklov v skupine MP.

Pacienti liečení BP mali dlhší medián prežívania bez progresie ako pacienti s MP (15 mesiacov [95 % CI 12 – 21] v porovnaní s 12 mesiacmi [95 % CI 10 – 14]) ( $p = 0,0566$ ). Medián času do zlyhania liečby BP je 14 mesiacov, zatiaľ čo u MP je to 9 mesiacov. Dĺžka trvania remisie u BP je 18 mesiacov, zatiaľ čo u MP je to 12 mesiacov. Rozdiel v celkovom prežívaní nie je významne odlišný (35 mesiacov v prípade BP v porovnaní s 33 mesiacmi v prípade MP). Tolerovateľnosť v oboch

vetvách liečby zodpovedala známemu profilu bezpečnosti príslušných liekov s významne väčším počtom znížených dávok vo vetve BP.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribúcia

Polčas vylučovania  $t_{1/2\beta}$  po 30-minútovej i.v. infúzii 120 mg/m<sup>2</sup> oblasť u 12 subjektov bol 28,2 minút. Po 30 minútovej i.v. infúzii bol centrálny distribučný objem 19,3 l. Pri stabilných podmienkach nasledujúcich po i.v. bolusovej injekcii bol distribučný objem 15,8 – 20,5 l. Viac ako 95 % látky je viazaných na plazmové proteíny (prevažne albumín).

### Biotransformácia

Hlavnou cestou vylučovania bendamustínu je hydrolýza na monohydroxy- a dihydroxybendamustín. Tvorba N-desmetyl-bendamustínu a gama-hydroxybendamustínu hepatickým metabolizmom zahŕňa aj izoenzym CYP 1A2 cytochrómu P450. Súčasťou ďalšej významnej cesty metabolizmu bendamustínu je konjugácia s glutatiómom.

*In vitro* bendamustín neinhibuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 3A4.

### Eliminácia

Priemerný celkový klírens po 30-minútovej i.v. infúzii 120 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela u 12 osôb bol 639,4 ml/minúta. Približne 20 % podávanej dávky bolo nájdených v moči do 24 hodín. Množstvá vylučované v moči nasledovali v poradí monohydroxybendamustín > bendamustín > dihydroxybendamustín > oxidované metabolity > N-desmetyl-bendamustín. V žlči sa eliminujú predovšetkým polárne metabolity.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s 30 - 70 %-ným nádorovým napadnutím pečene a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín < 1,2 mg/dl) sa farmakokinetické správanie nezmenilo. Nepozorovali sa významnejšie rozdiely z hľadiska  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , distribučného objemu a klírnsu u pacientov s normálnou funkciou pečene a obličiek. Medzi AUC a celkovým klírensom bendamustínu je obrátená korelácia so sérovým bilirubínom.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min vrátane pacientov odkázaných na dialýzu neboli pozorované významnejšie rozdiely z hľadiska  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , distribučného objemu a klírnsu oproti pacientom s normálnou funkciou pečene a obličiek.

### Staršie osoby

Do farmakokinetických štúdií boli zaradení jedinci vo veku až do 84 rokov. Vysoký vek nemá vplyv na farmakokinetiku bendamustínu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie boli tieto:

Histologické vyšetrenia u psov preukázali makroskopicky viditeľnú hyperémiu sliznice a krvácanie v gastrointestinálnom trakte. Mikroskopické vyšetrenia preukázali rozsiahle zmeny lymfatického tkaniva naznačujúce imunosupresiu a tubulárne zmeny obličiek a semenníka, ako aj atrofické, nekrotické zmeny epitelu prostaty.

Štúdie na zvieratách preukázali, že bendamustín je embryotoxický a teratogénny.

Bendamustín vyvoláva chromozómové aberácie a je mutagénny *in vivo* aj *in vitro*. V dlhodobých štúdiách na samiciach myši je bendamustín karcinogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

#### Infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a riedení bola preukázaná počas 3,5 hodín pri 25 °C/60 % relatívnej vlhkosti a 2 dní pri 2 °C až 8 °C v polyetylénových vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku pred jeho použitím zodpovedá užívateľ a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Injekčnú liekovku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii alebo zriedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

25 ml sklenená injekčná liekovka typu I jantárovej farby s bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým otváracím viečkom.

50 ml sklenená injekčná liekovka typu I jantárovej farby s bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým otváracím viečkom.

25 ml injekčné liekovky obsahujú 25 mg bendamustínium-chloridu a dodávajú sa v škatuľkách po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

50 ml injekčné liekovky obsahujú 100 mg bendamustínium-chloridu a dodávajú sa v škatuľkách s 1 alebo 5 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pri manipulácii s bendamustínium-chloridom sa treba vyhýbať vdýchnutiu, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicami (noste rukavice a ochranné odevy!). Kontaminované časti tela sa musia dôkladne umyť vodou a mydlom, oči sa musia vymyť fyziologickým roztokom. Ak je to možné, odporúča sa pracovať na špeciálnych bezpečnostných pracovných stoloch (s laminárnym prúdením) s absorpčnou fóliou na jedno použitie nepriepustnou pre vodu. Tehotné pracovníčky nesmú manipulovať s cytostatikami.

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu sa musí rekonštituovať vodou na injekciu, nariediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne sa podáva intravenóznou infúziou. Musia sa dodržiavať aseptické podmienky.

**1. Rekonštitúcia**

Prášok sa má rekonštituovať ihneď po otvorení injekčnej liekovky.

Každú injekčnú liekovku Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml obsahujúcu 25 mg bendamustínium-chloridu rekonštituujte pretrepaním s 10 ml vody na injekciu.

Každú injekčnú liekovku Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml obsahujúcu 100 mg bendamustínium-chloridu rekonštituujte pretrepaním so 40 ml vody na injekciu.

Rekonštituovaný koncentrát obsahuje 2,5 mg bendamustínium-chloridu na 1 ml a vyzerá ako číry bezfarebný roztok.

**2. Riedenie**

Ihneď po získaní číreho roztoku (spravidla po 5 – 10 minútach) nariedte celú odporúčanú dávku Bendamustinu Glenmark 2,5 mg/ml 0,9 % roztokom NaCl na získanie konečného objemu približne 500 ml.

Bendamustine Glenmark 2,5 mg/ml sa musí riediť 0,9 % roztokom NaCl a žiadnym iným injekčným roztokom.

**3. Spôsob podávania**

Roztok sa podáva intravenóznou infúziou počas 30 – 60 minút.

Injekčné liekovky sú určené iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0429/15-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. októbra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. júla 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2024