

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bendamustine Kabi 2,5 mg/ml  
prášok na koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 mg bendamustínium-chloridu.  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg bendamustínium-chloridu.  
1 ml koncentráту 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 koncentrát na infúzny roztok  
Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok alebo koláč

pH: 2,5 – 3,5

Osmolalita: 200 – 320 mOsmol/Kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prvej línie chronickej lymfocytovej 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-Salmona) v kombinácii s prednizónom u pacientov vo veku viac ako 65 rokov, ktorí nie sú vhodní 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 lymfocytovej 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 1. a 2. deň; 60 mg prednizónu na 1 m<sup>2</sup> plochy povrchu tela intravenózne alebo perorálne 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 je potrebná žiadna zmena 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 u detí neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje nie sú dostatočné na stanovenie odporúčania na dávkovanie.

#### *Starší pacienti*

Neexistujú žiadne dôkazy o potrebe zmien dávkovania u starších pacientov (pozri 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 skúsenosťou s používaním chemoterapeutických liekov.

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

Liečba sa musí ukončiť alebo odložiť, ak počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesol 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.

Dolná hranica (nadir) počtu 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 redukcie dávkovania musia zakladať na najhorších stupňoch toxicity podľa CTC v predchádzajúcom cykle. V prípade toxicity 3. stupňa podľa CTC sa odporúča 50 % zníženie dávky. Prerušenie liečby sa odporúča v prípade toxicity 4. stupňa podľa CTC.

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 časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť 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 trombocytov na  $< 3\,000/\mu\text{l}$  alebo  $< 75\,000/\mu\text{l}$ , v uvedenom poradí)

Závažný chirurgický zákrok menej ako 30 dní pred začiatkom liečby

Infekcie, zahŕňajúce predovšetkým leukocytopéniu

Očkovanie proti žltej zimnici

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Myelosupresia

U pacientov liečených bendamustíniom-chloridom sa môže prejaviť myelosupresia. V prípade výskytu myelosupresie súvisiacej s liečbou sa musia najmenej raz týždenne monitorovať leukocyty, trombocyty, hemoglobín a neutrofil. Pred začatím ďalšieho cyklu liečby sa odporúčajú nasledovné parametre: počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek  $> 4\,000/\mu\text{l}$  alebo  $> 100\,000/\mu\text{l}$ , v uvedenom poradí.

#### Infekcie

S bendamustíniom-chloridom sa vyskytli závažné a smrteľné infekcie, vrátane bakteriálnych (sepsa, pneumónia) a oportúnnych infekcií ako sú pneumónia *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 dlhodobú lymfocytopéniu ( $< 600/\mu\text{l}$ ) a nízky počet CD4-pozitívnych T-buniek (T-pomocných buniek) ( $< 200/\mu\text{l}$ ) po dobu aspoň 7 – 9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopénia a znížený počet CD4-pozitívnych buniek sú výraznejšie v prípade použitia bendamustíniom-chloridu v kombinácii s rituximabom. Pacienti s lymfocytopéniou a zníženým počtom CD4-pozitívnych T-buniek sú po liečbe bendamustíniom-chloridom náchylnejší na (oportúnne) infekcie. V prípade nízkeho počtu CD4-pozitívnych T-buniek ( $< 200/\mu\text{l}$ ) sa má zväziť profylaxia pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všetci pacienti majú byť počas liečby sledovaní na respiračné prejavy a príznaky. Pacientom treba odporučiť, aby okamžite hlásili nové prejavy infekcie, vrátane horúčky alebo respiračných príznakov. Ukončenie podávania bendamustíniom-chloridu sa má zväziť, ak sa vyskytnú prejavy (oportúnnych) infekcií.

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

#### Nemelanómová rakovina kože

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

#### Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickými nosičmi tohto vírusu, sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B po tom, ako sa týmto pacientom podával bendamustíniom-chlorid. Niektoré prípady vyústili do akútneho zlyhania pečene alebo do fatálneho záveru. Pred začiatkom liečby s bendamustíniom-chloridom majú byť pacienti otestovaní na infekciu HBV. Pred začiatkom liečby je u pacientov s pozitívnymi testami na hepatitídu B potrebná konzultácia s odborníkmi na ochorenie pečene a na liečbu hepatitídy B, a počas liečby u pacientov, ktorí počas liečby pozitívne preukazujú HBV infekciu. Nositelia HBV, ktorí vyžadujú liečbu s bendamustíniom-chloridom, sa majú počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby starostlivo sledovať na prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV (pozri časť 4.8).

#### Kožné reakcie

Bolo hlásených viacero kožných reakcií. Tieto udalosti zahŕňali vyrážku, závažné kožné reakcie a bulózný exantém. Pri použití bendamustíniom-chloridu boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a lieková reakcia s

eozinofiliiu a systémovými príznakmi (DRESS), niektoré fatálne. Pacienti majú byť upozornení na prejavy a príznaky týchto reakcií zo strany predpisujúcich lekárov a malo by sa im povedať, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich prejavia tieto príznaky. Niektoré udalosti sa objavili po podaní bendamustínium-chloridu v kombinácii s inými cytostatikami, preto presná súvislosť nie je známa. Ak sa objavia kožné reakcie, môžu mať progresívny charakter a s ďalšou liečbou sa môžu zhoršovať. Ak sú kožné reakcie progresívne, liečba liekom Bendamustine Kabi sa má prerušiť alebo ukončiť. Pri závažných kožných reakciách, u ktorých je podozrenie, že súvisia s bendamustínium-chloridom, sa má liečba ukončiť.

### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Počas liečby bendamustínium-chloridom sa musí starostlivo sledovať koncentrácia draslíka v krvi u pacientov s poruchami srdca a ak klesne pod  $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ , musí sa začať so substitúciou draslíka a urobiť EKG vyšetrenie.

Počas liečby bendamustínium-chloridom boli hlásené prípady infarktu myokardu a zlyhania srdca s následkom smrti. Pacienti s poruchami srdcovej činnosti alebo so srdcovým ochorením v anamnéze majú byť pozorne sledovaní.

### **Nauzea, vracanie**

Na symptomatickú liečbu nauzey a vracania je možné podávať antiemetikum.

### **Syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome)**

V klinických skúšaníach bol u pacientov zaznamenaný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) v súvislosti s liečbou bendamustínom. Jeho nástup sa dosahuje do 48 hodín od prvej dávky bendamustínu a bez zásahu môže viesť k akútnemu renálnemu zlyhaniu a úmrtiu. Pred liečbou sa majú zvážiť preventívne opatrenia ako sú adekvátne hydratácia a starostlivé sledovanie krvných biochemických parametrov, hlavne hladín draslíka a kyseliny močovej a použitie hypoureimických liekov (alopurinol a rasburikáza). Pri súbežnom podávaní bendamustínu a alopurinolu však bolo zaznamenaných niekoľko prípadov Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.

### **Anafylaxia**

Pri klinických skúšaníach sa často vyskytovali reakcie po podaní infúzie s obsahom bendamustínium-chloridu. Príznaky sú zvyčajne mierne a zahŕňajú horúčku, triašku, svrbenie a vyrážku. V zriedkavých prípadoch sa vyskytli závažné anafylaktické a anafylaktoidné reakcie. Je potrebné opýtať sa pacientov na príznaky a reakcie po podaní infúzie po ich prvom cykle liečby. Pri následných cykloch sa majú zvážiť opatrenia na prevenciu závažných reakcií, vrátane podania antihistaminík, antipyretík a kortikosteroidov pacientom, u ktorých sa predtým prejavili reakcie po podaní infúzie. Pacienti, u ktorých sa prejavili alergické reakcie 3. stupňa alebo horšie, spravidla neboli opätovne vystavení tejto stimulácii.

### **Antikoncepcia**

Bendamustínium-chlorid je teratogénny a mutagénny.

Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Vzhľadom na potenciálnu genotoxicitu odporúčajte pacientkam s reprodukčným potenciálom používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke bendamustínu.

Z dôvodu možnej genotoxicity odporučte mužským pacientom s partnerkami s reprodukčným potenciálom používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke bendamustínu. Pred liečbou bendamustínium-chloridom sa majú poradiť o konzervácii spermií vzhľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti.

### **Extravazácia**

Extravazálne podanie injekcie sa má ihneď zastaviť. Ihla sa má vytiahnuť po krátkej aspirácii. Následne sa má postihnuté tkanivo ochladzovať. Rameno musí byť zdvihnuté. Ďalšie liečebné kroky, ako použitie kortikosteroidov, nemajú jednoznačný prínos.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pri kombinácii bendamustínu s myelosupresívnymi látkami môže dôjsť k zosilneniu účinku bendamustínu a/alebo súbežne podávaných liečiv na kostnú dreň. Akákoľvek liečba znižujúca výkonnosť stav pacienta alebo narušujúca funkciu kostnej drene môže zvyšovať toxicitu bendamustínu.

Kombinácia bendamustínu s cyklosporínom alebo takrolimom môže viesť k nadmernej imunosupresii s rizikom rozvoja lymfoproliferácie.

Cytostatiká môžu znížiť tvorbu protilátok po očkovaní živým vírusom a zvýšiť riziko rozvoja infekcie, ktorá môže dokonca viesť k úmrtiu. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí sú už postihnutí imunosupresiou spôsobenou základným ochorením.

Metabolizmus bendamustínu je spojený s izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu hrozí potenciálna interakcia s inhibítormi CYP1A2 ako je fluvoxamín, ciprofloxacín, aciklovir a cimetidín.

##### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

##### Fertilita

Ženy vo fertilnom veku musia používať počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke bendamustínu vysoko účinnú antikoncepciu.

Mužom, ktorí sa liečia liekom Bendamustine Kabi, sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 3 mesiacov po jej ukončení. Liečba liekom Bendamustine Kabi môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť, preto sa odporúča pred začatím liečby poradiť sa o možnosti konzervácie spermií.

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití bendamustínium-chloridu u gravidných žien. Pri predklinických štúdiách bol bendamustínium-chlorid letálny pre embryo/plod, teratogénny a genotoxický (pozri časť 5.3). Bendamustine Kabi sa počas gravidity nesmie podávať, iba ak v absolútne nevyhnutných prípadoch. Matka musí byť informovaná o riziku pre plod. Ak je liečba liekom Bendamustine Kabi 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.

##### Dojčenie

Nie je známe, či bendamustín prechádza do materského mlieka, preto je liek Bendamustine Kabi počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má počas liečby liekom Bendamustine Kabi prerušiť.

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

Bendamustínium-chlorid má značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby bendamustínium-chloridu však bola hlásená ataxia, periférna neuropatia a ospalivosť (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné poučiť, že ak pocítia tieto príznaky, musia sa vyhýbať potenciálne nebezpečným činnostiam ako je vedenie vozidiel a obsluha strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

V nasledovnej tabuľke sú uvedené údaje získané s bendamustínium-chloridom.

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Veľmi zriedkavé &lt; 1/10 000</b>	<b>Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)</b>
Infekcie a nákazy	infekcie NOS* vrátane oportúnnej infekcie (napr. Herpes zoster, cytomegalovírus, hepatitída B)		pneumónia <i>Pneumocystis jirovecii</i>	sepsa	primárna atypická pneumónia	
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)		syndróm z rozpadu nádoru	myelo-dysplastický syndróm, akútna myeloidná leukémia			
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia NOS*, trombocytopénia, 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 závraty		ospalosť, afónia	dysgeúzia, parestézia, periférna senzorická neuropatia, anticholinergný syndróm, neurologické poruchy, ataxia, encefalitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		srdcová dysfunkcia, ako sú palpitácie, angina pectoris, arytmia	perikardiálna efúzia, infarkt myokardu, zlyhanie srdca		tachykardia	atriálna fibrilácia

Poruchy ciev		hypotenzia, hypertenzia		akútne obehové zlyhanie	flebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		pulmonárna dysfunkcia			pulmonárna fibróza	pneumónia, pľúcna alveolárna hemorágia
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	nauzea, vracanie	hnačka, zápcha, stomatitída			hemora- gická ezofagitída, gastrointes- tinálna hemorágia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia, kožné poruchy NOS*, urtikária		erytém, dermatitída, svrbenie, makulo- papulárna vyrážka, hyperhidróza		Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)*
Poruchy obličiek a močových ciest						zlyhanie obličiek, Nefrogénny diabetes insipidus
Poruchy reprodukčného systému a prsíkov		amenorea			neplodnosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest						zlyhanie pečene
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zápal sliznice, únava, pyrexia	bolesť, triaska, dehydratácia, anorexia			multiorgá- nové zlyhanie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená hladina hemoglobínu, zvýšená hladina kreatinínu, zvýšená hladina močoviny	zvýšenie AST, zvýšenie ALT, zvýšenie alkalickej fosfatázy, zvýšenie bilirubínu, hypokaliémia				

NOS = bližšie nešpecifikované (not otherwise specified)

(\* = kombinovaná liečba s rituximabom)

## **Popis vybraných nežiaducich reakcií**

Boli hlásené izolované prípady nekrózy po neúmyselnom extravaskulárnom podaní a syndróm z rozpadu nádoru a anafylaxia.

U pacientov liečených s alkylačnými látkami je zvýšené riziko myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie. Niekoľko rokov po ukončení chemoterapie sa môže vyvinúť sekundárna malignita.

### **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 s obsahom bendamustínu jedenkrát 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 dôvod na obmedzenie dávky.

V následnej štúdií s 30-minútovou infúziou s obsahom bendamustínu v 1. a 2. deň každé 3 týždne bola zistená MTD rovná 180 mg/m<sup>2</sup>. Toxicitou obmedzujúcou dávkou 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 (trombocyty, koncentrované erytrocyty) alebo sa môžu podávať 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 matrinxu 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 línách ľudských nádorových buniek, odlišný od profilu iných alkylačných látok. Liečivo nevykazovalo žiadnu alebo len veľmi nízku krížovú rezistenciu v línách 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 alebo s rituximabom. Počet hodnotených pacientov je však nízky.

### ***Chronická lymfocytová leukémia***

Indikácia na použitie lieku pri chronickej lymfocytovej leukémii sa opiera o jednu otvorenú štúdiu porovnávajúcu bendamustín s chlorambucilom. Do prospektívnej multicentrickej randomizovanej



štúdie bolo zaradených 319 predtým neliečených pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou v štádiu B alebo C podľa Bineta, ktorí vyžadovali liečbu. Bola porovnávaná liečba prvej línie bendamustíniom-chloridom 100 mg/m<sup>2</sup> intravenózne v 1. a 2. deň (BEN) s liečbou chlorambucilom 0,8 mg/kg v 1. a 15. deň (CLB) počas 6 cyklov v oboch skupinách. Pacienti dostávali alopurinol na prevenciu syndrómu z rozpadu nádoru.

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 bol 19 mesiacov s BEN a 6 mesiacov s liečbou CLB ( $p < 0,0001$ ). Hodnotenie bezpečnosti oboch liečených skupín neodhalilo žiadne neočakávané nežiaduce účinky z hľadiska charakteru a frekvencie. Dávkovanie BEN bolo znížené u 34 % pacientov. Liečba BEN bola ukončená u 3,9 % pacientov v dôsledku alergických reakcií.

#### *Indolentné ne Hodgkinovské lymfómy*

Indikácia na indolentné ne Hodgkinovské lymfómy sa opiera o dve nekontrolované klinické skúšania fázy II.

V pilotnej, prospektívnej, multicentrickej otvorenej štúdiu bolo 100 pacientov s indolentnými B-bunkovými ne Hodgkinovskými lymfómami, nereagujúcimi na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom, liečených jediným liečivom 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> intravenózne 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 hodnotiacou 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 ne Hodgkinovské lymfómy nereagujúce na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom. Pacienti nemali žiadnu odpoveď alebo mali progresiu v priebehu 6 mesiacov alebo sa u nich vyskytla nežiaduca reakcia 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 % IS 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 s progresiou alebo štádium III podľa Durie-Salmona). Porovnávala sa liečba prvej línie bendamustíniom-chloridom v kombinácii s prednizónom (BP) s liečbou melfalánom a prednizónom (MP). Znášanlivosť v oboch liečených skupinách bola v súlade so známym bezpečnostným profilom príslušných liekov s výrazne väčším znížením dávky v skupine BP. Dávkovanie bolo 150 mg/m<sup>2</sup> bendamustíniom-chloridu intravenózne v 1. a 2. deň alebo 15 mg/m<sup>2</sup> melfalánu intravenózne 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 % IS 12 – 21] v porovnaní s 12 mesiacmi [95 % IS 10 – 14]) ( $p = 0,0566$ ). Medián času do zlyhania liečby BP bol 14 mesiacov a 9 mesiacov pri liečbe MP. Dĺžka trvania remisie u BP bola 18 mesiacov a u MP bola 12 mesiacov. Rozdiel v celkovom prežívaní nebol významne odlišný (35 mesiacov v prípade BP v porovnaní s 33 mesiacmi v prípade MP). Tolerancia v oboch liečených skupinách zodpovedala známemu profilu bezpečnosti príslušných liekov s významne väčším počtom znížených dávok v skupine s BP.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Polčas vylučovania  $t_{1/2\beta}$  po 30-minútovej intravenóznei infúzii 120 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela u 12 jedincov bol 28,2 minút.

Po 30 minútovej intravenóznei infúzii bol centrálny distribučný objem 19,3 l. Pri podmienkach rovnovážneho stavu nasledujúcich po intravenóznei bolusovej injekcii bol distribučný objem 15,8 – 20,5 l.

Viac ako 95 % látky je viazaných na plazmatické proteíny (prevažne albumín).

### Biotransformácia

Hlavnou cestou vylučovania bendamustínu je hydrolyza na monohydroxybendamustín a dihydroxybendamustín. Tvorba N-demetylbendamustínu a gama-hydroxybendamustínu hepatálnym metabolizmom zahŕňa aj izoenzym CYP1A2 cytochrómu P450. Súčasťou ďalšej významnej cesty metabolizmu bendamustínu je konjugácia s glutatiónom.

*In vitro* bendamustín neinhibuje CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4.

### Eliminácia

Priemerný celkový klírens po 30-minútovej intravenóznei infúzii 120 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela u 12 jedincov bol 639,4 ml/minúta. Približne 20 % podávanej dávky sa zistilo v moči do 24 hodín.

Množstvá vylučované v moči nasledovali v poradí monohydroxybendamustín > bendamustín > dihydroxybendamustín > oxidované metabolity > N-demetylbendamustín. V žlči sa eliminujú predovšetkým polárne metabolity.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s 30 – 70 % nádorovým napadnutím pečene a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín < 1,2 mg/dl) sa farmakokinetické správanie nezmenilo. Nepozoroval sa žiaden významný rozdiel z hľadiska  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , distribučného objemu a klírnsu v porovnaní s pacientmi 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 nebol pozorovaný žiaden významný rozdiel z hľadiska  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , distribučného objemu a klírnsu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene a obličiek.

### Starší pacienti

Do farmakokinetických štúdií boli zaradení jedinci vo veku až do 84 rokov. Vyšší 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 nasledovné: 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

Neotvorené: 3 roky.

Prášok sa má rekonštituovať ihneď po otvorení injekčnej liekovky.

Rekonštituovaný koncentrát sa musí ihneď zriediť s 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného.

### Infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a riedení sa preukázala po dobu 3,5 hodiny pri 25 °C/60 % relatívnej vlhkosti a 2 dňoch pri 2 °C až 8 °C v polyetylénových vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie neuskutočnila v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml alebo 50 ml sklenená injekčná liekovka typu I jantárovej farby s chlórbutylovou gumovou zátkou a zapečatené zelenou alebo modrou hliníkovou záklopkou.

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

50 ml injekčné liekovky obsahujú 100 mg bendamustínium-chloridu a dodávajú sa v baleniach po 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Pri manipulácii s liekom Bendamustine Kabi sa treba vyhýbať vdýchnutiu, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicami (noste rukavice a ochranné odevy). Kontaminované časti tela treba dôkladne umyť vodou a mydlom, oči sa musia vypláchnuť 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 tekutiny. Tehotné pracovníčky nesmú manipulovať s cytostatikami.

Prášok na koncentrát na infúzny roztok sa musí rekonštituovať vodou na injekcie, riediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne podávať intravenóznou infúziou. Musia sa dodržiavať aseptické podmienky.

### 1. Rekonštitúcia

Každú injekčnú liekovku lieku Bendamustine Kabi obsahujúcu 25 mg bendamustínium-chloridu rekonštituuje pretrepaním v 10 ml vody na injekcie.

Každú injekčnú liekovku lieku Bendamustine Kabi obsahujúcu 100 mg bendamustínium-chloridu rekonštituuje pretrepaním v 40 ml vody na injekcie.

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

## 2. Riedenie

Ihneď po získaní číreho roztoku (spravidla po 5 – 10 minútach) ried'te celú odporúčanú dávku lieku Bendamustine Kabi 9 mg/ml (0,9 %) roztokom NaCl na získanie konečného objemu približne 500 ml. Bendamustine Kabi sa musí riediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom NaCl a žiadnym iným injekčným roztokom.

## 3. Podávanie

Roztok sa podáva intravenóznou infúziou v priebehu 30 – 60 minút.

Injekčné liekovky sú určené iba na jednorazové použitie.

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi s.r.o.  
Na strži 1702/65, Nusle  
140 00 Praha 4  
Česká republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0433/16-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.september 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. máj 2022

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024