

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Levact 2,5 mg/ml,  
prášok na infúzny koncentrát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 mg bendamustíniumchloridu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg bendamustíniumchloridu.

1 ml koncentráту obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg bendamustíniumchloridu, ako je popísané v časti 6.6 .

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát  
Biely mikrokryštalický 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 terapie talidomidom alebo bortezomibom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Monoterapia chronickej lymfocytickej leukémie

100 mg bendamustíniumchloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy tela v dňoch 1 a 2; každé 4 týždne maximálne 6-krát.

Monoterapia indolentných nehodgkinovských lymfómov nereagujúcich na rituximab

120 mg bendamustíniumchloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy tela v dňoch 1 a 2; každé 3 týždne minimálne 6-krát.

Mnohopočetný myelóm

120 mg – 150 mg bendamustíniumchloridu na 1 m<sup>2</sup> plochy tela v dňoch 1 a 2; 60 mg prednizónu na 1 m<sup>2</sup> plochy tela i.v. alebo per os 1. a 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. Skúsenosti s pacientmi so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bendamustíniumchloridu u detí sa doposiaľ nestanovila. Súčasne dostupné údaje nie sú dostatočné pre odporúčania na dávkovanie.

#### Starší pacienti

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

#### Spôsob podávania

Na intravenóznú 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 počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesol pod < 3000/ $\mu$ l, resp. < 75 000/ $\mu$ l (pozri časť 4.3).

Liečba sa musí ukončiť alebo odložiť, ak počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesol pod < 3000/ $\mu$ l, resp. < 75 000/ $\mu$ l. V liečbe možno pokračovať až keď sa počet leukocytov zvýši na > 4000/ $\mu$ l a počet krvných doštičiek na > 100 000/ $\mu$ l.

Najnižšia hodnota (nadir) leukocytov a krvných doštičiek sa dosahuje 14 – 20 dní 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. 50 %-né zníženie dávky sa odporúča v prípade toxicity CTC 3. stupňa. Prerušenie liečby sa odporúča v prípade toxicity CTC 4. stupňa.

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

Pokyny na prípravu a podávanie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Počas dojčenia

Závažná porucha funkcie pečene (sérový bilirubín > 3,0 mg/dl)

Závažné potlačenie funkcie kostnej drene a závažné zmeny krvného obrazu (počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek klesli na < 3000/ $\mu$ l, resp. < 75 000/ $\mu$ l)

Závažný chirurgický zákrok menej ako 30 dní pred nasadením liečby

Infekcie, predovšetkým zahŕňajúce leukocytopéniu

Očkovanie proti žltej zimnici

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Myelosupresia

U pacientov liečených bendamustíniomchloridom sa môže prejaviť myelosupresia. V prípade výskytu myelosupresie súvisiacej s liečbou sa musia najmenej raz týždenne monitorovať leukocyty, krvné doštičky, hemoglobín a neutrofily. Pred iniciovaním ďalšieho cyklu terapie sa odporúčajú nasledujúce parametre: počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek  $> 4000/\mu\text{l}$ , resp.  $> 100000/\mu\text{l}$ .

#### Infekcie

Pri liečbe bendamustíniomchloridom sa vyskytli závažné a fatálne 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 bendamustíniomchloridom môže spôsobiť dlhodobú lymfocytopeniu ( $< 500/\mu\text{l}$ ) a nízky počet CD4-pozitívnych buniek (T-pomocných buniek) ( $< 200/\mu\text{l}$ ) po dobu najmenej 7 – 9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopenia a znížený počet CD4-pozitívnych T-buniek sú výraznejšie, ak sa bendamustín používa v kombinácii s rituximabom. Pacienti s lymfopeniou a nízkym počtom CD4-pozitívnych T-buniek po liečbe bendamustíniomchloridom sú náchylnejší na (oportúnne) infekcie. V prípade nízkeho počtu CD4-pozitívnych T-buniek ( $< 200/\mu\text{l}$ ) sa musí zvažovať profylaxia pneumónie vyvolanej *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všetci pacienti majú byť počas liečby sledovaní kvôli výskytu respiračných prejavov a symptómov. Pacientom je potrebné odporučiť, aby okamžite hlásili nové príznaky infekcie, vrátane horúčky a respiračných symptómov. Ukončenie podávania bendamustíniomchloridu sa má zvažovať, 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 zvažovať 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 nositeľmi vírusu hepatitídy B sa po podaní bendamustíniomchloridu reaktivovala hepatitída B. V niektorých prípadoch to viedlo k akútnemu hepatálnemu zlyhaniu s fatálnym koncom.

Pred začiatkom liečby bendamustíniomchloridom je potrebné pacientov testovať na HBV infekciu. Pred začiatkom liečby je u pacientov s pozitívnymi testami na hepatitídu B (vrátane tých, u ktorých je ochorenie aktívne) a u pacientov s pozitívnymi testami na HBV infekciu počas liečby potrebná konzultácia so špecialistami na ochorenia pečene. Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba bendamustíniomchloridom musia byť prísne monitorovaní na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

#### Kožné reakcie

Boli zaznamenané rôzne kožné reakcie. Patria k nim vyrážka, závažné kožné reakcie a bulózne exantém. Počas používania bendamustíniomchloridu boli zaznamenané prípady Stevens–Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), niektoré fatálne. Pacienti majú byť upozornení na znaky 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 prípady sa vyskytli, keď sa bendamustíniomchlorid podával v kombinácii s inými antikanceróznymi liekmi, preto jednoznačnú súvislosť nie je možné potvrdiť. Ak kožné reakcie progredujú, podávanie Levactu je potrebné spomaliť alebo ukončiť. Ak je pri závažných kožných reakciách podozrenie na súvislosť s bendamustíniomchloridom, liečba sa má ukončiť.

#### Pacienti s poruchami srdcovej činnosti

Počas liečby bendamustíniomchloridom boli nahlásené prípady infarktu myokardu a zlyhania srdca s následkom smrti. Pacienti s poruchami srdcovej činnosti alebo so srdcovým ochorením v anamnéze by mali byť pozorne sledovaní. Počas liečby bendamustíniomchloridom je nutné monitorovanie koncentrácie draslíka v krvi a ak  $\text{K}^+ < 35 \text{ mEq/l}$ , musí sa podať draslíková náhrada a urobiť EKG vyšetrenie.

#### Nauzea, vracanie

Na symptomatickú liečbu nauzey a vracania sa môže podávať antiemetikum.

#### Syndróm rozpadu nádoru

Pri klinických skúškach bol u pacientov liečených Levactom pozorovaný syndróm rozpadu tumoru (TLS). Jeho nástup sa dostavuje do 48 hodín po prvej dávke Levactu a bez intervencie môže viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek a ku smrti. Medzi preventívne opatrenia patrí adekvátne hydratácia, prísne monitorovanie chemického zloženia krvi, predovšetkým hladín draslíka a kyseliny močovej, potrebné je zvážiť podávanie hypoureemických liečiv (alopurinol a rasburikáza) pred liečbou. Pri súčasnom podávaní bendamustínu a alopurinolu bolo pozorovaných niekoľko prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej nekrolýzy.

#### Anafylaxia

Pri klinických štúdiách sa často vyskytovali infúzne reakcie na bendamustíniumchlorid. 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 symptómy a infúzne reakcie po ich prvom cykle terapie. Pri následných cykloch je potrebné zvážiť 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.

#### 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.

#### Antikoncepcia

Bendamustíniumchlorid je teratogénny a mutagénny.

Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Pacienti mužského pohlavia nesmú počať dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení. Majú sa poradiť o konzervácii spermií pred liečbou bendamustíniumchloridom 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. Prídavná terapia, ako je používanie kortikosteroidov, nemajú jednoznačný prínos.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné *in-vivo* štúdie.

Keď sa Levact podáva v kombinácii s myelosupresívnymi preparátmi, účinok Levactu a/alebo súčasne podávaného lieku na kostnú dreň sa môže znásobiť. Každá liečba znižujúca stav výkonnosti pacienta alebo narušujúca funkciu kostnej drene môže zvyšovať toxicitu Levactu.

Kombinácia Levactu 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, acyklovír, cimetidín.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Levactu u gravidných žien. Pri predklinických štúdiách bol bendamustíniumchlorid pre embryo a plod letálny, teratogénny a genotoxický (pozri časť 5.3). Levact sa počas gravidity nesmie používať, iba ak v absolútne nevyhnutných prípadoch. Matka musí byť informovaná o riziku pre plod. Ak je liečba Levactom 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 vo fertilnom veku musia používať účinné antikoncepčné metódy pred i počas liečby Levactom. Mužom, ktorí sa liečia Levactom, sa preto neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení. Liečba Levactom môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť, preto sa odporúča pred zahájením liečby požiadať o konzerváciu spermií.

##### Dojčenie

Nie je známe, či bendamustín prechádza do materského mlieka, preto je Levact počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Laktácia má byť počas liečby Levactom ukončená.

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

Levact má značný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Levactom bola hlásená ataxia, periférna neuropatia a ospalivosť (pozri časť 4.8). Pacientov je treba poučiť, ak pocítia tieto príznaky, musia sa vyhýbať potenciálne nebezpečným úlohám ako je vedenie vozidiel a obsluha strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

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

Tabuľka nižšie uvádza údaje o bendamustíniumchloride.

Trieda orgánových systémov podľa 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* Oportúnna infekcia (vrátane Herpesu zoster, cytomegalovírus, hepatitída B)		Pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepsa		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Syndróm rozpadu nádoru	Myelodysplastický syndróm Akútna myeloidná leukémia			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia NOS*, Trombocytopenia, Lymfocytopenia	Hemorágia, Anémia, Neutropénia	Pancytopenia	Zlyhanie kostnej drene	Hemolýza	
Poruchy imunitného		Precitlivenosť		Anafylaktická reakcia,	Anafylaktický	

Trieda orgánových systémov podľa 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)
systému		NOS*		Anafylaktoidná reakcia	šok	
Poruchy nervového systému	Bolest' hlavy	Nespavosť Závraty		Somnolencia, Afónia	Dysgeúzia, Parestézia, Periférna senzoričná neuropatia, Anticholinergný syndróm, Neurologické poruchy, Ataxia, Encefalitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcová dysfunkcia ako sú palpitácie, angína pectoris, Arytmia	Perikardiálna efúzia, Infarkt myokardu, Srdcové zlyhanie		Tachykardia	Fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Hypotenzia, Hypertenzia		Akútne obehové zlyhanie	Flebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pulmonálna dysfunkcia			Pulmonálna fibróza	Penumónia, Pľúcna alveolárna hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, Vracanie	Hnačka, Zápcha, Stomatitída			Hemoragická ezofagitída, Gastrointestinálna hemorágia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, Kožné poruchy NOS*, Žihľavka		Erytém, Dermatitída, Svrbenie, Makulopapulárny exantém, Hyperhidróza		Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Amenorea			Neplodnosť	
Poruchy obličiek a močových ciest						Zlyhanie obličiek
Poruchy pečene a žlčových ciest						Zlyhanie pečene
Celkové poruchy a reakcie v mieste	Zápal sliznice, Únava, Pyrexia	Bolest', Triaška, Dehydratácia,			Multiorgánové zlyhanie	

Trieda orgánových systémov podľa 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)
podania		Anorexia				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hemoglobínu, Zvýšená hladina kreatinínu, Zvýšená močovina	Zvýšenie AST, Zvýšenie ALT, Zvýšenie alkalického fosfatázy, Zvýšenie bilirubínu, hypokalémia				

NOS = Bližšie nešpecifikovaný (-á)

(\* = liečba v kombinácii s rituximabom)

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

U pacientov liečených alkylujúcimi liečivami (vrátane bendamustínu) je zvýšené riziko myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie. Sekundárne malignity môžu vzniknúť 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Po podaní 30-minútovej infúzie Levactu 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 Levactu v 1. a 2. deň každé 3 týždne bola zistená MTD rovná 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.

Bendamustíniumchlorid a jeho metabolity sú v malom rozsahu dialyzovateľné.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, alkylačné preparáty, ATC kód: L01AA09

Bendamustíniumchlorid je alkylujúci protinádorový liek s jedinečnou aktivitou. Antineoplastický a cytotoxicý účinok bendamustíniumchloridu sa zakladá v zásade na krížovom naviazaní jednoduchých a dvojítych reťazcov DNA alkyláciou. V dôsledku toho sú narušené funkcie matrixu DNA, syntéza

a oprava DNA. Protinádorový účinok bendamustínumchloridu 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 s myšacích, potkaních a ľudských (melanóm, rakovina prsníka, sarkóm, lymfóm, leukémia a malobunkový karcinóm pľúc).

Bendamustínumchlorid preukázal profil aktivity v líniah ľudských nádorových buniek, odlišný od iných alkylujúcich preparátov. Liečivo nevykazovalo žiadnu alebo len veľmi nízku krížovú rezistenciu v líniah 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 preparátmi 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 bendamustínumchloridom 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 bendamustínumchloridom v kombinácii s prednizónom (BP) s liečbou melfalanom a prednizónom (MP). Tolerabilita v oboch liečebných postupoch bola v súlade so známym bezpečnostným profilom použitých liekov so signifikantne väčším znížením dávky v kombinácii BP. Dávkovanie bolo 150 mg/m<sup>2</sup> bendamustínumchloridu 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. infúzi 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 hydrolyza na monohydroxy- a dihydroxybendamustín.

Tvorba N-desmethyl-bendamustínu a gama-hydroxybendamustínu hepatickým metabolizmom zahŕňa aj izoenzym CYP 1A2 cytochrómu P450. Súčasťou ďalšej významnej cesty metabolizmu bendamustínu je konjugácia s glutatiónom.

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 probandov 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-desmethylbendamustín. V žlči sa eliminujú predovšetkým polárne metabolity.

### Poškodenie pečene

U pacientov s 30 - 70 %-ným nádorovým napadnutím pečene a u pacientov s miernou poruchou pečene (sérový bilirubín < 1,2 mg/dl) sa farmakokinetické správanie nezmenilo. Významnejšie rozdiely z hľadiska  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , distribučného objemu a klírnsu neboli medzi pacientmi s funkciami pečene a obličky v norme. Medzi AUC a celkovým klírnsom bendamustínu je obrátená korelácia so sérovým bilirubínom.

### Poškodenie obličiek

U pacientov s klírnsom 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 normálnymi funkciami pečene a obličky.

### Probandi vo vyššom veku

Do farmakokinetických štúdií boli zaradení probandi 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 nasledovné: Histologické a funkčné vyšetrenia 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.

Prášok sa musí rekonštituovať okamžite po otvorení injekčnej liekovky.

Rekonštituovaný koncentrát sa musí nariediť okamžite 0,9 % roztokom chloridu sodného.

Infúzny roztok

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

Z mikrobiologického hľadiska sa roztok musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť za časy uchovávania pred použitím a za stav pred použitím nesie používateľ.

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

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie pripraveného alebo nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

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

Hnedé sklenené injekčné liekovky typu I 25/26 ml alebo 60 ml s gumovou zátkou a hliníkovým otváracím viečkom.

25/26 ml injekčné liekovky obsahujú 25 mg bendamustíniumchloridua dodávajú sa v baleniach po 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

60 ml injekčné liekovky obsahujú 100 mg bendamustíniumchloridua dodávajú sa v baleniach po 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 Levactom sa treba vyhýbať vdýchnutiu, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicou (noste rukavice a ochranné odevy!). Kontaminované časti tela musia byť dôkladne umyté vodou a mydlom, oči sa musia umyť 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 musia byť z manipulácie s cytostatikami vylúčené.

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

#### 1. Rekonštitúcia

Každú injekčnú liekovku Levactu obsahujúcu 25 mg bendamustíniumchloridu rekonštituujte v 10 ml vody pre injekcie pretrepaním.

Každú injekčnú liekovku Levactu obsahujúcu 100 mg bendamustíniumchloridu rekonštituujte v 40 ml vody pre injekcie pretrepaním.

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

#### 2. Nariedenie

Ihneď po získaní číreho roztoku (spravidla po 5 – 10 minútach) nariďte celú odporúčanú dávku Levactu okamžite 0,9 % roztokom NaCl na získanie konečného objemu približne 500 ml.

Levact sa musí riediť 0,9 % roztokom NaCl a žiadnym iným injekčným roztokom.

#### 3. Spôsob podávania

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

Injekčné liekovky sú určené iba na jedno použitie.

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

### 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma GmbH  
Ridlerstraße 57  
D-80339 Mníchov  
Nemecko

### 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0439/11-S

### 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. jún 2011

Dátum posledného predĺženia: 24. apríl 2017

### 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2021