

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje monohydrát bendamustínium-chloridu, čo zodpovedá 25 mg bendamustínium-chloridu.

Každá injekčná liekovka s objemom 4 ml obsahuje monohydrát bendamustínium-chloridu, čo zodpovedá 100 mg bendamustínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)
Číry bezfarebný až žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prvej línie chronickej lymfocytickej leukémie (štádium B alebo C podľa Bineta) u pacientov, u ktorých nie je indikovaná kombinovaná chemoterapia fludarabínom.

Indolentné nehodgkinovské lymfómy ako monoterapia u pacientov, u ktorých došlo v priebehu liečby rituximabom alebo režimom zahŕňajúcim rituximab či do 6 mesiacov po nej k progresii.

Liečba prvej línie mnohopočetného myelómu (štádium II podľa Durieho-Salmona s progresiou alebo štádium III) v kombinácii s prednizónom u pacientov starších než 65 rokov, ktorí nie sú indikovaní k autológnej transplantácii kostnej drene alebo majú v čase diagnózy pred začatím liečby talidomidom alebo bortezomibom klinickú neuropatiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Monoterapia pri chronickej lymfocytárnej leukémii

Bendamustínium-chlorid v dávke 100 mg/m² povrchu tela na 1. a 2. deň; každé 4 týždne až šesťkrát.

Monoterapia indolentných nehodgkinských lymfómov refraktérnych na rituximab

Bendamustínium-chlorid v dávke 120 mg/m² povrchu tela na 1. a 2. deň; každé 3 týždne najmenej šesťkrát.

Mnohopočetný myelóm

Bendamustínium-chlorid v dávke 120 – 150 mg/m² povrchu tela na 1. a 2. deň; prednizón v dávke 60 mg/m² povrchu tela i.v. alebo p.o. na 1. až 4. deň; každé 4 týždne najmenej trikrát.

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je nutné robiť žiadne úpravy dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín <1,2 mg/dl). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín 1,2 – 3,0 mg/dl) sa odporúča 30 % zníženie dávky.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (hladiny sérového bilirubínu >3,0 mg/dl) nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov nie je nutné robiť žiadne úpravy dávky u pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min. Skúsenosti s pacientmi so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť bendamustínium-chloridu u detí nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

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

Infúzia sa musí podávať pod dohľadom lekára s kvalifikáciou a skúsenosťami s použitím chemoterapeutík.

Nízka úroveň funkčnosti kostnej drene je spojená so zvýšenou hematologickou toxicitou indukovanou chemoterapiou. Liečba sa nesmie začať, ak počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek poklesne pod < 3 000/ μ l a < 75 000/ μ l (pozri časť 4.3).

Liečbu je potrebné ukončiť alebo odložiť, ak počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek poklesne pod < 3 000/ μ l a < 75 000/ μ l. V liečbe je možné pokračovať po zvýšení hladiny leukocytov na > 4 000/ μ l a krvných doštičiek na >100 000/ μ l.

Najnižší počet (nadir) leukocytov a krvných doštičiek sa objaví po 14–20 dňoch s regeneráciou po 3–5 týždňoch. V priebehu intervalov bez liečby sa odporúča starostlivo sledovať krvný obraz (pozri časť 4.4).

Ak sa objavia prejavy nehematologickej toxicity, zníženie dávky musí vychádzať z najhorších stupňov CTC v predchádzajúcom cykle. Pri toxicite 3. stupňa CTC sa odporúča 50 % zníženie dávky. Pri toxicite 4. stupňa CTC sa odporúča liečbu prerušiť.

Ak je u pacienta potrebné dávku upraviť, individuálne vypočítanú zníženú dávku je nutné podať na 1. a 2. deň príslušného liečebného cyklu.

Pokyny na rekonštitúciu a riedene lieku pred podaním, pozri časti 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)
- Žltacka
- Závažná supresia kostnej drene a závažné zmeny v krvnom obraze (počty leukocytov a/alebo doštičiek pod < 3 000/ μ l alebo < 75 000/ μ l, v uvedenom poradí)
- Veľký chirurgický zákrok menej ako 30 dní pred začatím liečby
- Infekcie, hlavne spojené s leukocytopéniou
- Očkovanie proti žltej zimnici

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených bendamustíniom-chloridom môže dôjsť k myelosupresii. Ak sa pri liečbe objaví myelosupresia, je nutné minimálne jedenkrát týždenne kontrolovať počet leukocytov, krvných doštičiek, hladinu hemoglobínu a počet neutrofilov. Pred začatím ďalšieho cyklu liečby sa odporúčajú nasledovné parametre: Počet leukocytov a/alebo krvných doštičiek > 4 000/ μ l alebo > 100 000/ μ l, v uvedenom poradí.

Infekcie

Pri liečbe bendamustíniom-chloridom sa vyskytli závažne a fatálne infekcie vrátane bakteriálnych (sepsa, pneumónia) a oportúnnych infekcií, akými sú pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), vírusom varicella zoster (VZV) a cytomegalovírusom 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 lymfocytopéniu (< 600/ μ l) a nízky počet CD4-pozitívnych T-buniek (T-pomocných buniek) (< 200/ μ l) počas najmenej 7-9 mesiacov po ukončení liečby. Lymfocytopénia a CD4-pozitívne deplécie T-buniek sú výraznejšie, keď sa u pacientov bendamustín kombinuje s rituximabom.

Pacienti s lymfopéniou a nízkym počtom CD4-pozitívnych T-buniek po liečbe bendamustíniom-chloridom, ktorí sú náchylnejší na (oportúnne) infekcie. V prípade nízkeho počtu CD4-pozitívnych T-buniek (< 200/ μ l) sa musí zväziť profylaxia *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP).

Všetci pacienti musia byť počas liečby monitorovaní pre prípadné prejavy a príznaky dýchacích ťažkostí. Pacientom je potrebné odporučiť, aby okamžite oznámili nové príznaky infekcie vrátane horúčky a respiračných príznakov. Ak sa vyskytnú prejavy (oportúnnych) infekcií, je potrebné zväziť ukončenie podávania bendamustíniom-chloridu,

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickými nositeľmi vírusu hepatitídy B sa po podaní bendamustíniom-chloridu reaktivovala hepatitída B. V niektorých prípadoch to viedlo k akútnemu hepatálnemu zlyhaniu s fatálnym koncom. Pred začiatkom liečby bendamustíniom-chloridom je potrebné pacientov vyšetriť 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 bendamustíniom-chloridom 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

Bolo nahlásených viacero kožných reakcií. Tieto udalosti zahŕňali vyrážku, závažné kožné reakcie a bulózne exantém. Počas používania bendamustíniom-chloridu boli zaznamenané prípady Stevensovho – Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), a lieková reakcia s eozinofiliou 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 pri podaní bendamustíniom-chloridu v kombinácii s inými liečivami proti malignitám, takže presný vzťah nie je jasný. Keď sa objavia kožné reakcie, môžu mať progresívny charakter a s ďalšou liečbou sa môžu zhoršovať. Ak sú kožné reakcie progresívne, liečbu Bendamustine Accord je nutné pozastaviť alebo ukončiť. Pri závažných kožných reakciách so suspektným vzťahom s bendamustíniom-chloridom je nutné liečbu ukončiť.

Poruchy srdcovej činnosti

Počas liečby bendamustíniom-chloridom je nutné starostlivo sledovať koncentráciu draslíka v krvi u pacientov s poruchami srdcovej činnosti a ak poklesne pod $K^+ < 3,5$ mEq/l, je nutné začať so substitúciou draslíka a urobiť EKG vyšetrenie. Počas liečby bendamustíniom-chloridom boli hlásené

smrteľné prípady infarktu myokardu a srdcového zlyhania. Pacienti so súbežným ochorením srdca alebo ochorením srdca v anamnéze musia byť pozorne sledovaní.

Nauzea, vracanie

Na symptomatickú liečbu nauzey a vracania je možné podať antiemetiká.

Syndróm rozpadu nádoru

V klinických skúšaniach bol u pacientov hlásený výskyt syndrómu rozpadu nádoru (TLS) v súvislosti s liečbou Bendamustine Accord. Jej nástup sa dosahuje do 48 hodín od prvej dávky Bendamustine Accord a bez zásahu môže viesť k akútne renálnemu zlyhaniu a úmrtiu. Preventívne opatrenia, ako je hydratácia, starostlivé sledovanie krvných biochemických parametrov, hlavne draslíka a kyseliny močovej, potrebné je zväžiť podávanie hypoureimických liečiv (alopurinol a rasburikáza) pred liečbou. Pri kombinovanej liečbe bendamustíniom-chloridom a alopurinolom bolo nahlásených niekoľko prípadov Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.

Anafylaxia

V klinických skúšaniach sa často vyskytovali reakcie na infúziu na bendamustíniom-chloridu. Príznaky sú vo všeobecnosti mierne a zahŕňajú horúčku, zimnicu, svrbenie a vyrážku. V zriedkavých prípadoch došlo k závažným anafylaktickým a anafylaktoidným reakciám. Po prvom cykle liečby je nutné sa pacientov spýtať na príznaky charakteristické pre reakcie na infúziu. U pacientov s reakciami na infúziu v predchádzajúcich cykloch je nutné v ďalšom priebehu zväžiť opatrenia na prevenciu závažných reakcií vrátane antihistaminík, antipyretík a kortikosteroidov. Pacienti, u ktorých sa objavili alergické reakcie 3. stupňa alebo závažnejšie, väčšinou nie sú ďalej týmto liekom liečení.

Antikoncepcia

Bendamustíniom-chlorid je teratogénny a mutagénny.

Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Počas liečby a až 6 mesiacov po nej muži nesmú splodiť dieťa. Pred liečbou bendamustíniom-chloridom sa majú poradiť o konzervácii spermií s ohľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti.

Extravazácia

Extravazálnu aplikáciu je nutné ihneď zastaviť. Injekčnú ihlu je potrebné vytiahnuť po krátkej aspirácii. Následne je potrebné postihnuté tkanivo ochladzovať. Rameno musí byť zdvihnuté. Ďalšie liečebné kroky ako použitie kortikosteroidov nie sú spojené s jasným zlepšením stavu.

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.

Riedenie

Bendamustine Accord si pred použitím vyžaduje vhodné zriedenie. Koncentrácia bendamustínu v Bendamustine Accord sa líši od iných liekov s obsahom bendamustínu (ďalšie pokyny na riedenie nájdete v časti 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in-vivo*.

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

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

Cytostatiká môžu znížiť tvorbu protilátok po očkovaní očkovacími látkami s obsahom živých vírusov a zvýšiť riziko rozvoja infekcie, ktorá môže dokonca viesť k úmrtiu. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí sú už imunokompromitovaní základným ochorením.

Metabolizmus Bendamustine Accord je spojený s izoenzýmom cytochrómu P450 (CYP) 1A2 (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu hrozí potenciálna interakcia s inhibítormi CYP1A2, ako sú fluvoxamín, ciprofloxacín, aciklovir a cimetidín.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití bendamustínu u gravidných žien. V predklinických štúdiách bol bendamustínium-chlorid embryo/fetoletálny, teratogénny a genotoxický (pozri časť 5.3). Počas gravidity sa bendamustín nesmie používať, ak to nie je jednoznačne nutné.

Matka musí byť informovaná o riziku pre plod. Ak je liečba bendamustínom v priebehu gravidity absolútne nutná alebo ak dôjde počas liečby ku gravidite, pacientka musí byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a starostlivo ju sledovať. Je potrebné zvážiť prípadné genetické poradenstvo.

Fertilita

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby bendamustínom aj po nej používať účinné metódy antikoncepcie.

Muž liečený bendamustínom nesmie splodiť dieťa počas liečby ani 6 mesiacov po jej ukončení. Liečba bendamustínom 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. Z toho dôvodu je bendamustín počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Počas liečby bendamustínom je nutné dojčenie ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bendamustine Accord má významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby s Bendamustine Accord boli hlásené ataxia, periférna neuropatia a somnolencia (pozri časť 4.8).

Pacientov treba poučiť, aby sa vyhýbali potenciálne nebezpečným činnostiam, ako sú vedenie vozidiel a obsluha strojov, ak sa tieto príznaky objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce reakcie po bendamustínium-chloride sú hematologické nežiaduce reakcie (leukopénia, trombopénia), dermatologická toxicita (alergické reakcie), celkové poruchy (horúčka) a gastrointestinálne príznaky (nauzea, vracanie).

Nasledovná tabuľka vychádza z údajov získaných s bendamustínium-chloridom.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených bendamustínium-chloridom.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé ≥1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia NS* vrátane oportúnnych infekcií (napr. Herpesu zoster, cytomegalovíru su, hepatitídy B)		Pneumónia spôsobená Pneumocystis jirovecii	Sepsa	Atypická primárna pneumónia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Syndróm rozpadu nádoru	Myelodysplastický syndróm, Akútna myeloidná leukémia			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia NS*, Trombocytopénia, Lymfopénia	Hemorágia, Anémia, Neutropénia	Pancytopenia	Zlyhanie kostnej drene	Hemolýza	
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť NS*		Anafylaktická reakcia, Anafylaktoidná reakcia	Anafylaktický šok	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Nespavosť, Závraty		Somnolencia, Afónia	Dysgeúzia, Parestézia, Periférna senzorická neuropatia, Anticholinergický syndróm, Neurologické poruchy, Ataxia, Encefalitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcová dysfunkcia, ako sú palpitácie, angína pectoris, arytmia	Perikardiálny výpotok, Infarkt myokardu, Srdcové zlyhanie		Tachykardia	Fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Hypotenzia, Hypertenzia		Akútne obehové zlyhanie	Flebitída	
Poruchy dýchacej		Pľúcna dysfunkcia			Pľúcna fibróza	Pneumónia, Pľúcna

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé ≥1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
sústavy, hrudníka a mediastína						alveolárna hemorágia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, Vracanie	Hnačka, Zápcha, Stomatitída			Hemoragická ezofagitída, Gastrointestinálne krvácanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, Kožné poruchy NS*, Žihľavka		Erytém, dermatitída, Svrbenie, Makulopapulárna a vyrážka, Hyperhidróza		Stevensov – Johnsonov syndróm, Toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Lieková reakcia s eozinofiliou 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 podania	Zápal sliznice, Únava, Pyrexia	Bolesti, Zimnica, Dehydratácia, Nechutenstvo			Zlyhanie viacerých orgánov	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hladiny hemoglobínu, Zvýšenie hladiny kreatinínu, Zvýšenie močoviny	Zvýšenie AST, Zvýšenie ALT, Zvýšenie alkalického fosfatázy, Zvýšenie bilirubínu,				

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé ≥1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
		Hypokaliémia				

NS = Nešpecifikované

(* = kombinovaná liečba s rituximabom)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Boli hlásené izolované prípady nekrózy po náhodnom extravazálnom podaní a toxickej epidermálnej nekrolýzy, syndrómu rozpadu nádoru 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po aplikácii 30-minútovej infúzie bendamustínu jedenkrát za 3 týždne bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 280 mg/m². Objavili sa srdcové príhody 2. stupňa podľa CTC spojené s ischemickými zmenami na EKG, ktoré boli považované za obmedzujúcu dávku.

V nasledujúcom skúšaní s 30-minútovou infúziou bendamustínu na 1. a 2. deň každé 3 týždne bola stanovená MTD 180 mg/m². Toxicita obmedzujúca dávku bola trombocytopenia 4. stupňa. Srdcová toxicita neobmedzovala v tomto režime dávku.

Protiopatrenia

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Je možné indikovať transplantáciu kostnej drene a transfúzie (doštičky, koncentrované erytrocyty) alebo podať hematologické rastové faktory ako efektívne protiopatrenia zamerané na liečbu hematologických nežiaducich účinkov.

Bendamustínium-chlorid a jeho metabolity sú v malej miere dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky

Kód ATC: L01AA09

Bendamustínium-chlorid je alkylačná protinádorová látka s unikátnym mechanizmom účinku. Cytostatický a cytocidný účinok bendamustínium-chloridu je založený v princípe na krížovom prepojení jednoduchých a dvojitéch reťazcov DNA alkyláciou. V dôsledku toho dochádza k narušeniu funkcií matrice DNA a jej syntézy a opráv. Protinádorový účinok bendamustínium-chloridu bol preukázaný v niekoľkých skúšaníach *in vitro* u rôznych línii ľudských nádorových buniek (rakovina prsníka, nemalobunkový a malobunkový karcinóm pľúc, ovariálny karcinóm a rôzne leukémie) a *in vivo* na

rôznych experimentálnych modeloch tumoru s tumormi myšieho, potkanieho a ľudského pôvodu (melanóm, rakovina prsníka, sarkóm, lymfóm, leukémia a malobunkový karcinóm pľúc).

Bendamustínium-chlorid preukázal profil účinku v líniiach ľudských nádorových buniek, ktorý sa líši od iných alkylačných látok. Liečivo nemá žiadnu alebo len veľmi nízku krížovú rezistenciu v líniiach ľudských rakovinových buniek s rôznymi mechanizmami rezistencie, minimálne čiastočne spôsobenej porovnateľne perzistentnou interakciou DNA. Okrem toho bolo v klinických skúšaníach preukázané, že bendamustínium-chlorid nemá žiadnu kompletnú krížovú rezistenciu s antracyklínmi, alkylačnými činidlami ani rituximabom. Počet hodnotených pacientov je však malý.

Chronická lymfocytická leukémia

Indikácie použitia pri chronickej lymfocytickej leukémii sú podporované jedným otvoreným skúšaním porovnávajúcim bendamustínium-chlorid s chlorambucilom. 319 pacientov bez predchádzajúcej liečby s chronickou lymfocytickou leukémiou v štádiu B alebo C podľa Bineta, ktorí si vyžadovali liečbu bolo zaradených do prospektívneho multicentrického randomizovaného skúšania. Liečba prvej línie bendamustínium-chloridom 100 mg/m² i.v. v 1. a 2. deň (BEN) bola porovnávaná s chlorambucilom 0,8 mg/kg v 1. a 15. deň (CLB) – podávané v 6 cykloch v oboch skupinách. Pacienti dostávali alopurinol na prevenciu syndrómu rozpadu nádoru.

Pacienti s BEN mali významne dlhší medián prežívania bez progresie než pacienti s liečbou CLB (21,5 mesiacov proti 8,3 mesiacom, $p < 0,0001$ pri poslednej kontrole). Celkové prežívanie nebolo štatisticky významne odlišné (medián nebol dosiahnutý). Medián času trvania remisie bol 19 mesiacov s BEN a 6 mesiacov s liečbou CLB ($p < 0,0001$). Vyhodnotenie bezpečnosti v oboch liečebných skupinách neodhalilo žiadne neočakávané nežiaduce účinky, čo do charakteru i frekvencie. Dávkovanie BEN bolo znížené u 34 % pacientov. Liečba BEN bola ukončená u 3,9 % pacientov kvôli alergickým reakciám.

Indolentné nehodgkinovské lymfómy

Indikácia u indolentných nehodgkinských lymfómov vychádzala z 2 nekontrolovaných skúšaní fázy II.

V pilotnom prospektívnom multicentrickom otvorenom skúšaní bolo 100 pacientov s indolentnými B-lymfocytárnymi nehodgkinskými lymfómami refraktérnymi na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom liečených BEN v monoterapii. Pacienti podstúpili v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov obsahujúcich rituximab bol 2. Pacienti na liečbu rituximabom neodpovedali alebo u nich došlo k progresii do 6 mesiacov od začatia liečby. Dávka BEN bola 120 mg/m² i.v. na 1. a 2. deň plánovaná na minimálne 6 cyklov. Dĺžka liečby závisela od odpovede (plánovaných bolo 6 cyklov). Celková miera odpovede bola 75 % – u 17 % kompletná (CR a CRu) a u 58 % parciálna odpoveď podľa hodnotenia nezávislej komisie. Medián trvania remisie bol 40 týždňov. BEN bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný pri aplikácii v tomto dávkovaní a podľa časového rozvrhu.

Indikácia je ďalej podporovaná iným perspektívnym multicentrickým otvoreným skúšaním zahŕňajúcim 77 pacientov. Populácia pacientov bola heterogénnejšia a zahŕňala nasledovné skupiny: indolentné alebo transformované B-lymfocytové nehodgkinské lymfómy refraktérne na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom. Pacienti nevykazovali žiadnu odpoveď alebo došlo k progresii do 6 mesiacov alebo mali neobvyklú reakciu pred liečbou rituximabom. Pacienti podstúpili v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov obsahujúcich rituximab bol 2. Celková miera odpovede bola 76 % s mediánom trvania odpovede 5 mesiacov (29 [95 % CI 22,1; 43,1] týždňov).

Mnohopočetný myelóm

Do prospektívneho multicentrického randomizovaného otvoreného skúšania bolo zaradených 131 pacientov s pokročilým mnohopočetným myelómom (štádium II podľa Durieho-Salmona s progresiou alebo štádium III). Terapia prvej línie s bendamustínium-chloridom v kombinácii s prednizónom (BP) bola porovnávaná s terapiou melfalanom a prednizónom (MP). Tolerabilita v oboch skupinách liečby zodpovedala známemu profilu bezpečnosti príslušných liečiv s výrazne vyššou mierou znižovania dávky v skupine BP. Dávkovanie bendamustínium-chloridu bolo 150 mg/m² i.v. v 1. a 2. deň alebo melfalanu 15

mg/m² i.v. v 1. deň – obe v kombinácii s prednizónom. Dĺžka liečby závisela od odpovede a bola v priemere 6,8 cyklov u BP a 8,7 cyklov v skupine MP.

Pacienti s liečbou BP mali dlhší medián prežívania bez progresie než pacienti s MP (15 [95 % CI 12-21] v porovnaní s 12 mesiacmi [95 % CI 10-14]) ($p = 0,0566$). Medián času do zlyhania liečby bol 14 mesiacov u BP a 9 mesiacov s liečbou MP. Dĺžka remisie bola 18 mesiacov pri BP a 12 mesiacov s liečbou MP. Rozdiel v celkovom prežívaní nie je významne odlišný (35 mesiacov u BP v porovnaní s 33 mesiacmi u MP). Tolerabilita v oboch skupinách liečby zodpovedala známemu profilu bezpečnosti príslušných liečiv s výrazne vyššou mierou znižovania dávky v skupine s BP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Eliminačný polčas $t_{1/2\beta}$ po 30 minútovej i.v. infúzii v dávke 120 mg/m² u 12 osôb bol 28,2 minúty.

Po 30-minútovej i.v. infúzii bol centrálny distribučný objem 19,3 l. Za stabilných podmienok po i.v. boluse bol distribučný objem 15,8 – 20,5 l.

Viac než 95 % látky sa viaže na plazmatické proteíny (hlavne na albumín).

Biotransformácia

Hlavnou cestou degradácie bendamustínu je hydrolyza na monohydroxy- a dihydroxybendamustín. Na tvorbe N-desmetylbendamustínu a gamma-hydroxybendamustínu v rámci metabolizmu v pečeni sa podieľa izoenzym cytochrómu P450 (CYP) 1A2. Ďalšia hlavná cesta metabolizmu bendamustínu zahŕňa konjugáciu s glutatiónom.

Bendamustín *in-vitro* 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/m² plochy povrchu tela u 12 osôb bol 639,4 ml/minútu. Asi 20 % podanej dávky sa objavilo v moči do 24 hodín. Množstvá vylučované v moči boli v nasledujúcom poradí: monohydroxybendamustín – bendamustín > dihydroxybendamustín > oxidovaný metabolit > N-desmetylbendamustín. Žlčou sa eliminujú primárne polárne metabolity.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s 30 – 70 % tumoróznou infestáciou pečene a u pacientov s miernou poruchou pečene (sérový bilirubín <1,2 mg/dl) nedošlo k zmene farmakokinetiky. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene a obličiek nebola zistená žiadna významná zmena z hľadiska C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distribučného objemu ani klírnsu. AUC a celkový klírens bendamustínu nepriamo korelujú s hladinou sérového bilirubínu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min vrátane pacientov závislých od dialýzy nedošlo k žiadnej významnej zmene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene a obličiek z hľadiska C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distribučného objemu ani klírnsu.

Staršie osoby

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré sa nepozorovali 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 výrazné zmeny lymfatického tkaniva naznačujúce imunosupresiu a tubulárne zmeny obličiek a semenníkov spolu s atrofickými, nekrotickými zmenami epitelu prostaty.

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

Bendamustín spôsobuje chromozomálne aberácie a je mutagénny *in vivo* aj *in vitro*. Dlhodobé štúdie na samiciach myši preukázali karcinogenitu bendamustínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Butylhydroxytoluén (E 321)
makrogol

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po otvorení injekčnej liekovky

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 28 dní pri teplote 2-8°C.

Po otvorení sa liek môže uchovávať maximálne 28 dní pri teplote 2-8°C.

Infúzny roztok

Po zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita preukázaná na 3,5 hodiny pri teplote 25 °C a 2 dni pri teplote 2-8°C v polyetylénových vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas uchovávania a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ.

Za minimalizáciu rizika kontaminácie viacdávkovej injekčnej liekovky počas odberu každej dávky je zodpovedný používateľ. Poznačte dátum a čas prvého odobratia dávky na štítok injekčnej liekovky. Medzi jednotlivými použitiami nevyvážajte roztok lieku vodou na injekciu alebo akýmkoľvek riedidlom a vráťte viacdávkovú injekčnú liekovku do chladničky s odporúčanými podmienkami uchovávania pri teplote 2-8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú a prepravujte v chlade (2°C – 8°C). Neuchovávajú v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z jantárového skla (**objem injekčnej liekovky 6 ml**) s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom. Injekčné liekovky sú zabalené v ochrannom puzdre.

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 ml infúzneho koncentrátu.
Každé balenie obsahuje 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 Bendamustine Accord sa treba vyhnúť vdýchnutiu, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicou (používajte rukavice a ochranný odev!). Kontaminované časti tela treba starostlivo opláchnuť vodou a mydlom, oči treba vypláchnuť fyziologickým roztokom. Odporúča sa pracovať na špeciálnych bezpečnostných pracovných stoloch (s laminárnym prúdením) s jednorazovou absorpčnou fóliou nepriepustnou pre tekutiny, ak je to možné. Tehotné pracovníčky nesmú s cytostatikami pracovať.

Koncentrát na infúzny roztok sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne podať vo forme intravenózne infúzie. Musia byť dodržané aseptické podmienky.

1. Riedenie

Z injekčnej liekovky Bendamustine Accord 25 mg/ml asepticky odoberte objem potrebný na požadovanú dávku. Zriedte celkovú odporúčanú dávku Bendamustine Accord 25 mg/ml s 0,9 % roztokom chloridu sodného, aby sa vytvoril finálny objem približne 500 ml.

Pri riedení lieku je potrebné poznamenať, že koncentrácia (25 mg/ml) bendamustínu v Bendamustine Accord je vyššia ako v bežných koncentrátoch bendamustínu, ktorí sa pripravujú rekonštitúciou liekov obsahujúcich prášok bendamustínu.

Bendamustine Accord 25 mg/ml sa musí riediť 0,9 % roztokom NaCl a nie žiadnymi inými injekčnými roztokmi.

Zriedením podľa odporúčania vznikne číry bezfarebný až žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

Liek sa má pred použitím skontrolovať. Pri kontrole je znakom poškodenia prítomnosť viditeľných častíc v roztoku alebo zmena zafarbenia roztoku. Poškodený liek sa nesmie použiť.

2. Podávanie

Roztok sa podáva vo forme intravenózne infúzie počas 30-60 minút.

Injekčné liekovky sú určené na viacdávkové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

44/0259/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023