

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bendamustine Kabi 2,5 mg/ml prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 25 mg bendamustin-hydrochloridu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg bendamustin-hydrochloridu.

Jeden ml koncentráту obsahuje 2,5 mg bendamustin-hydrochloridu, pokud je rekonstituován dle bodu 6.6.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

pH: 2,5–3,5

Osmolalita: 200–320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba první linie chronické lymfocytické leukemie (stadia B nebo C dle Bineta) u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie obsahující fludarabin.

V monoterapii k léčbě indolentních ne Hodgkinských lymfomů u pacientů, u kterých došlo k progresi během léčby rituximabem nebo režimem zahrnujícím rituximab nebo během 6 měsíců po takové léčbě.

Léčba první linie mnohočetného myelomu (stadia II s progresí nebo stadia III dle Durie-Salmona) v kombinaci s prednisonem u pacientů starších 65 let, pro které není vhodná autologní transplantace kmenových buněk a kteří v době diagnózy trpí klinickou neuropatií, což vylučuje použití terapie obsahující thalidomid nebo bortezomib.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie u chronické lymfocytické leukemie

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 100 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2; každé 4 týdny až šestkrát.

Monoterapie u indolentních ne Hodgkinských lymfomů refrakterních na rituximab

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 120 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2; každé 3 týdny nejméně šestkrát.

Mnohočetný myelom

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 120–150 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2, prednison v dávce 60 mg/m² tělesného povrchu intravenózně (i.v.) nebo perorálně v den 1 až 4; každé 4 týdny nejméně třikrát.

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů není úprava dávky u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin < 1,2 mg/dl) nutná. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin 1,2–3,0 mg/dl) se doporučuje snížení dávky o 30 %.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu > 3,0 mg/dl) nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Na základě farmakokinetických údajů není úprava dávky u pacientů s clearance kreatininu > 10 ml/min nutná. Zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bendamustin-hydrochloridu u dětí nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje nejsou dostatečné, aby bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Neexistují důkazy o tom, že by u starších pacientů byla nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

Určeno k podání intravenózní infuzí po dobu 30–60 min (viz bod 6.6).

Infuze musí být podána pod dohledem kvalifikovaného lékaře, který má zkušenosti s podáváním chemoterapeutických látek.

Nedostatečná funkce kostní dřeně souvisí se zvýšenou hematologickou toxicitou vyvolanou chemoterapií. Léčba nemá být zahájena, pokud hodnoty leukocytů klesly na < 3 000/μl a/nebo pokud hodnoty krevních destiček klesly na < 75 000/μl (viz bod 4.3).

Léčba má být ukončena nebo odložena, pokud hodnoty leukocytů klesnou na < 3 000/μl a/nebo pokud hodnoty krevních destiček klesnou na < 75 000/μl. V léčbě lze pokračovat až poté, co se hodnoty leukocytů zvýší na > 4 000/μl a hodnoty krevních destiček na > 100 000/μl.

Nejnižší počty leukocytů a krevních destiček se objevují po 14–20 dnech a k regeneraci dochází po 3–5 týdnech. Během období bez léčby se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu (viz bod 4.4).

V případě nehematologické toxicity musí snížení dávek vycházet z nejvyšších stupňů toxicity dle CTC (tj. Common Toxicity Criteria, tj. Obecná kritéria toxicity) zaznamenaných v předchozím cyklu. V případě toxicity stupně 3 dle CTC se doporučuje snížit dávku o 50 %. V případě toxicity stupně 4 dle CTC se doporučuje přerušení léčby.

Vyžaduje-li pacient úpravu dávky, je nutné individuálně vypočtenou sníženou dávku podat v den 1 a 2 daného cyklu léčby.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Během kojení
- Těžká porucha funkce jater (sérový bilirubin > 3,0 mg/dl).
- Žloutenka
- Těžká suprese kostní dřeně a závažné změny krevního obrazu (pokles počtu leukocytů na < 3 000/μl a/nebo počtu trombocytů na < 75 000/μl).
- Velký chirurgický zákrok méně než 30 dní před zahájením léčby.
- Infekce, zvláště jsou-li doprovázené leukocytopenií.
- Očkování proti žluté zimnici

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

U pacientů léčených bendamustin-hydrochloridem se může vyskytnout myelosuprese. Dojde-li k myelosupresi vyvolané léčbou, počty leukocytů, trombocytů, hladina hemoglobinu a počet neutrofilů musí být kontrolovány nejméně jednou týdně. Zahájení dalšího cyklu léčby se doporučuje až po dosažení následujících parametrů: počet leukocytů > 4 000/μl a/nebo počet trombocytů > 100 000/μl.

Infekce

Při aplikaci bendamustin-hydrochloridu se vyskytly případy závažných a fatálních infekcí, včetně bakteriálních (sepsy, pneumonie) a oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) a cytomegalovirus (CMV). Byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních, po použití bendamustinu zejména v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem. Léčba bendamustin- hydrochloridem může způsobit dlouhotrvající lymfopenii (< 600/μl) a nízký počet CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) (< 200/μl), které mohou přetrvávat minimálně 7–9 měsíců po ukončení léčby. Lymfopenie a deplece CD4-pozitivních T-buněk jsou výraznější, pokud je bendamustin kombinován s rituximabem. Pacienti s lymfopenií a nízkým počtem CD4-pozitivních T-buněk jsou po léčbě bendamustin-hydrochloridem náchylnější k (oportunním) infekcím. V případě nízkého počtu CD4-pozitivních T-buněk (< 200/μl) je třeba zvážit profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Všichni pacienti mají být v průběhu léčby sledováni pro případ respiračních potíží a symptomů. Pacienty je třeba poučit, aby neprodleně hlásili nové známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů. V případě známek (oportunních) infekcí je třeba zvážit vysazení bendamustin-hydrochloridu.

U pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky zvažte při diferenciální diagnóze PML. Vyskytne-li se podezření na PML, mají být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba má být odložena, dokud nebude PML vyloučena.

Nemelanomové maligní nádorové onemocnění kůže

V klinických studiích bylo u pacientů s léčbou zahrnující bendamustin pozorováno zvýšené riziko nemelanomových maligních nádorových onemocnění kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom). U všech pacientů, zejména s rizikovými faktory maligního nádorového onemocnění kůže, se doporučuje provádět pravidelné vyšetření kůže.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, došlo po podání bendamustin-hydrochloridu k reaktivaci onemocnění. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo úmrtí. Před zahájením léčby bendamustin-hydrochloridem mají být pacienti testováni na HBV infekci. U pacientů s pozitivními testy na hepatitidu B (včetně pacientů s aktivním onemocněním) se má před zahájením léčby uskutečnit konzultace s hepatology a odborníky na léčbu hepatitidy B, totéž platí pro pacienty s pozitivním testem na HBV infekci během léčby. Nosiči HBV, kteří vyžadují léčbu bendamustin-

hydrochloridem, mají být v průběhu léčby a po dobu několika měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni pro případ známek a příznaků aktivní HBV infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly hlášeny četné kožní reakce. Tyto příhody zahrnovaly vyrážku, závažné kožní reakce a bulózní exantém. Při používání bendamustin-hydrochloridu byly zaznamenány případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), některé z nich fatální. Pacienti mají být předepisujícími lékaři poučeni o příznacích těchto reakcí a mají být informováni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví. Některé z těchto případů nastaly při podání bendamustin-hydrochloridu v kombinaci s dalšími protinádorovými látkami, takže přesný vztah je nejistý. Pokud se objeví kožní reakce, mohou být progredující a jejich závažnost se může s další léčbou zvýšit. Jestliže kožní reakce progredují, podávání přípravku Bendamustine Kabi je nutno přerušit nebo ukončit. V případě závažných kožních reakcí, u kterých je podezření na souvislost s bendamustin-hydrochloridem, je třeba léčbu ukončit.

Srdeční poruchy

Během léčby bendamustin-hydrochloridem musí být u pacientů se srdečními poruchami pečlivě sledována koncentrace draslíku v krvi a při $K^+ < 3,5$ mekv/l se musí podávat doplňky s obsahem draslíku; musí být také provedeno EKG vyšetření.

Smrtelné případy infarktu myokardu a srdečního selhání byly hlášeny při léčbě bendamustin-hydrochloridem. Pacienti se srdečním onemocněním nebo se srdečním onemocněním v anamnéze mají být pečlivě sledováni.

Nauzea, zvracení

K symptomatické léčbě nauzey a zvracení může být podáno antiemetikum.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů v klinických studiích byl v souvislosti s léčbou bendamustinem hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Počátek nastává do 48 hodin po první dávce bendamustinu a není-li léčen, může vést k akutnímu renálnímu selhání a úmrtí. Před zahájením léčby mají být zvážena preventivní opatření, jako zajištění dostatečné hydratace, pečlivé sledování biochemických parametrů krve, především hladin draslíku a kyseliny močové, a dále využití hypourikemických látek (alopurinol a rasburikasa). Při konkomitantním podání bendamustinu a alopurinolu však bylo hlášeno několik případů Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Anafylaxe

V klinických studiích se reakce na infuzi bendamustin-hydrochloridu vyskytly často. Příznaky jsou obvykle mírné a zahrnují horečku, třesavku, pruritus a vyrážku. Ve vzácných případech se vyskytly těžké anafylaktické a anafylaktoidní reakce. Po prvním cyklu léčby je nutno se pacientů zeptat, zda zaznamenali příznaky, které by ukazovaly na reakci na infuzi. U pacientů, u kterých se v minulosti vyskytly reakce na infuzi, se během následujících cyklů musí zvážet preventivní opatření proti závažným reakcím, včetně antihistaminik, antipyretik a kortikosteroidů.

Pacientům, u kterých se vyskytly reakce alergického typu 3. nebo vyššího stupně, nebyl přípravek obvykle znovu podán.

Antikoncepce

Bendamustin-hydrochlorid je teratogenní a mutagenní.

Ženy nesmí během léčby otěhotnět. Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje pacientkám ve fertilním věku, aby během léčby a 6 měsíců po podání poslední dávky bendamustinu používaly vysoce účinnou antikoncepci. Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje pacientům s partnerkami ve fertilním věku, aby během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce bendamustinu používali vysoce účinnou antikoncepci.

Z důvodů možné ireverzibilní neplodnosti se mají před zahájením léčby bendamustin-hydrochloridem informovat o konzervaci spermatu.

Extravazace

Extravazální injekce musí být okamžitě přerušena. Po krátké aspiraci má být jehla vyjmuta. Poté je třeba postiženou oblast tkáně chladit. Paži je třeba zvednout. Další léčba, jako např. podání kortikosteroidů, nemá jasný přínos.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Je-li bendamustin podáván v kombinaci s myelosupresivními látkami, může být účinek bendamustinu a/nebo souběžně podávaných léčivých přípravků na kostní dřeň zesílen. Jakákoli léčba, která snižuje stav tělesné výkonnosti pacienta nebo oslabuje funkci kostní dřeně, může zvýšit toxicitu bendamustinu.

Kombinace bendamustinu s cyklosporinem nebo takrolimem může vést k nadměrné imunosupresi s rizikem lymfoproliferace.

Cytostatika mohou snížit tvorbu protilátek po očkování vakcínami obsahujícími živé viry a zvýšit riziko infekce, což může mít fatální důsledky. Toto riziko je zvýšené u pacientů, kteří již jsou imunosuprimováni následkem jejich základního onemocnění.

Na metabolismu bendamustinu se podílí izoenzym 1A2 cytochromu P450 (CYP) (viz bod 5.2). Existuje tudíž možnost interakce s inhibitory CYP1A2, jako např. fluvoxaminem, ciprofloxacinem, aciklovirem a cimetidinem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 6 měsíců po podání poslední dávky bendamustinu používat vysoce účinnou antikoncepci

Mužům léčeným přípravkem Bendamustine Kabi se nedoporučuje, aby počali dítě během léčby a až do 3 měsíců po jejím ukončení. Protože léčba přípravkem Bendamustine Kabi může vést k ireverzibilní neplodnosti, muži se mají před zahájením léčby poradit o konzervaci spermatu.

Těhotenství

Údaje o podávání bendamustin-hydrochloridu těhotným ženám jsou nedostatečné. V neklinických studiích se bendamustin-hydrochlorid ukázal jako embryoletní/fetoletální, teratogenní a genotoxický (viz bod 5.3). Přípravek Bendamustine Kabi lze v těhotenství použít jen tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Matka má být informována o riziku pro plod. Pokud je léčba přípravkem Bendamustine Kabi během těhotenství nezbytně nutná nebo pokud dojde k otěhotnění během léčby, pacientka musí být informována o rizicích pro nenarozené dítě a pečlivě sledována. Doporučuje se zvážit možnost genetického poradenství.

Kojení

Není známo, zda se bendamustin vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto je podávání přípravku Bendamustine Kabi během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Kojení musí být během léčby přípravkem Bendamustine Kabi přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bendamustin-hydrochlorid má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby bendamustin-hydrochloridem byla hlášena ataxie, periferní neuropatie a somnolence (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby se vyhnuli potenciálně nebezpečným činnostem, jako např. řízení dopravních prostředků a obsluhu strojů, jestliže se u nich tyto příznaky vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při používání bendamustin-hydrochloridu jsou hematologické nežádoucí účinky (leukopenie, trombocytopenie), dermatologická toxicita (alergické reakce), systémové příznaky (horečka) a gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení).

Níže uvedená tabulka zohledňuje údaje získané při používání bendamustin-hydrochloridu.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce NOS včetně oportunní infekce (např. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitida B)		Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepse	Primární atypická pneumonie	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Syndrom nádorového rozpadu	Myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie			
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie NOS, trombocytopenie, lymfopenie	Hemoragie, anémie, neutropenie	Pancytopenie	Selhání kostní dřeně	Hemolýza	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita NOS		Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce	Anafylaktický šok	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Insomnie, závrať		Somnolence, afonie	Dysgeuzie, parestezie, periferní senzorická neuropatie, anticholinergní syndrom, neurologické poruchy, ataxie, encefalitida	
Srdeční poruchy		Srdeční dysfunkce, jako např. palpitace, angina pectoris, arytmie	Perikardiální výpotek, infarkt myokardu, srdeční selhání		Tachykardie	Fibrilace síní
Cévní poruchy		Hypotenze, hypertenze		Akutní oběhové selhání	Flebitida	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní dysfunkce			Plicní fibróza	Pneumonitis, plicní alveolární krvácení
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Průjem, zácpa, stomatitida			Hemoragická ezofagitida, gastrointestinální krvácení	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, poruchy kůže NOS, kopřivka		Erytém, dermatitida, pruritus, makulopapulózní vyrážka, hyperhidróza		Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
Poruchy ledvin a močových cest						Renální selhání, nefrogenní diabetes insipidus
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Amenorea			Neplodnost	
Poruchy jater a žlučových cest						Selhání jater
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zánět sliznic, únava, pyrexie	Bolest, třesavka, dehydratace, anorexie			Multiorgánové selhání	
Vyšetření	Snížení hladiny hemoglobinu, zvýšení hladiny kreatininu a močoviny	Zvýšení hladiny AST, ALT, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy, zvýšení hladiny bilirubinu, hypokalemie				

NOS = Not otherwise specified, blíže neurčeno

(*=kombinovaná léčba s rituximabem)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny ojedinělé případy nekrózy po náhodném extravazálním podání, syndromu nádorového rozpadu a anafylaxe.

Riziko myelodysplastického syndromu a akutních myeloidních leukemií je u pacientů léčených alkylačními látkami (včetně bendamustinu) vyšší. Sekundární malignita může vzniknout i několik let po ukončení chemoterapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka (MTD) po podání 30minutové infuze bendamustinu jednou za 3 týdny byla 280 mg/m². Vyskytly se srdeční příhody CTC stupně 2, které se shodovaly s ischemickými změnami na EKG a které byly považovány za dávku omezující.

V následné studii hodnotící 30minutovou infuzi bendamustinu v den 1 a 2 každé 3 týdny činila MTD 180 mg/m². Dávku omezující toxicita byla trombocytopenie stupně 4. Srdeční toxicita při tomto režimu dávku neomezovala.

Protiopatření

Neexistuje žádné specifické antidotum. Účinnými protiopatřeními, která potlačují hematologické nežádoucí účinky, jsou transplantace kostní dřeně a transfúze (trombocytů, erymasy) nebo podání hematologických růstových faktorů.

Bendamustin-hydrochlorid a jeho metabolity jsou v malé míře dialyzovatelné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, alkylační látky, ATC kód: L01AA09

Bendamustin-hydrochlorid je alkylační protinádorová látka s jedinečnou aktivitou. Cytostatický a cytocidní účinek bendamustin-hydrochloridu je v podstatě založen na zesíťování jednovláknové a dvouvláknové DNA prostřednictvím alkylace, což vede k narušení matrixových funkcí DNA a narušení syntézy a opravy DNA. Protinádorový účinek bendamustin-hydrochloridu byl prokázán u různých lidských nádorových buněčných linií (karcinom prsu, nemalobuněčný a malobuněčný karcinom plic, karcinom vaječníku a různé typy leukemií) v několika studiích *in vitro*, a u nádorů z buněk myšího, potkaního a lidského původu (melanom, karcinom prsu, sarkom, lymfom, leukemie a malobuněčný karcinom plic) v různých experimentálních nádorových modelech *in vivo*.

V lidských nádorových buněčných liniích vykázal bendamustin-hydrochlorid profil účinku odlišný od profilu jiných alkylačních látek. Léčivá látka nevykázala zkříženou rezistenci, nebo jen velmi nízkou zkříženou rezistenci u lidských nádorových buněčných linií s různými mechanismy rezistence; tato vlastnost je alespoň částečně daná poměrně pevnou vazbou na DNA. Navíc klinické studie ukázaly, že neexistuje úplná zkřížená rezistence bendamustinu s antracykliny, alkylačními látkami nebo rituximabem. Počet hodnocených pacientů je však nízký.

Chronická lymfocytická leukemie

Indikaci pro použití k léčbě chronické lymfocytické leukemie podporuje jedna otevřená studie srovnávající bendamustin s chlorambucilem. Do této prospektivní, multicentrické, randomizované studie bylo zařazeno 319 dříve neléčených pacientů s chronickou lymfocytickou leukemií stupně B nebo C dle Bineta vyžadujících léčbu. První linie léčby bendamustin-hydrochloridem v dávce 100 mg/m² i.v. v den 1 a 2 (BEN) byla srovnána s léčbou chlorambucilem v dávce 0,8 mg/kg v den 1 a 15 (CLB) po dobu 6 cyklů v obou ramenech. Pacientům byl podán alopurinol za účelem prevence syndromu nádorového rozpadu.

Pacienti léčení režimem BEN vykazali významně delší medián přežití bez progresu než pacienti léčení režimem CLB (21,5 versus 8,3 měsíce, $p < 0,0001$, v době poslední kontroly). Rozdíl v celkovém přežití nebyl statisticky významný (medián nedosažen). Medián trvání remise byl 19 měsíců při léčbě BEN a 6 měsíců při léčbě CLB ($p < 0,0001$). Hodnocení bezpečnosti v obou léčebných ramenech neodhalilo žádný neočekávaný typ nebo četnost nežádoucích účinků. Dávka BEN byla snížena u 34 % pacientů. U 3,9 % pacientů byla léčba režimem BEN zastavena z důvodu alergických reakcí.

Indolentní nehodgkinské lymfomy

Indikace pro indolentní nehodgkinské lymfomy jsou založeny na dvou nekontrolovaných studiích fáze II.

V pivotalní prospektivní, multicentrické, otevřené studii bylo monoterapií BEN léčeno 100 pacientů s indolentními B-buněčnými nehodgkinskými lymfomy refrakterními na rituximab podávaný v monoterapii nebo v kombinované terapii. Pacienti obdrželi v mediánu 3 předchozí léčebné cykly chemoterapie nebo biologické terapie. Medián počtu předchozích terapií obsahujících rituximab činil 2. Pacienti nevykázali žádnou odpověď na léčbu nebo zaznamenali progresi během 6 měsíců po léčbě rituximabem. Dávka BEN byla 120 mg/m² i.v. v den 1 a 2 a byla plánována na nejméně 6 cyklů. Délka léčby závisela na odpovědi (plánováno 6 cyklů). Na základě hodnocení nezávislou hodnotící komisí byla celková četnost odpovědí 75 %, což zahrnovalo 17 % úplných odpovědí (CR a CRu) a 58 % částečných odpovědí. Medián doby trvání remise byl 40 týdnů. BEN podávaný dle výše uvedeného dávkování a schématu byl obvykle snášen dobře.

Tuto indikaci také podporuje další prospektivní, multicentrická, otevřená studie, které se zúčastnilo 77 pacientů. Populace pacientů zde byla více heterogenní a zahrnovala: indolentní nebo transformované B-buněčné nehodgkinské lymfomy refrakterní na rituximab v monoterapii nebo kombinované terapii. Pacienti nevykázali žádnou odpověď nebo vykazovali progresi během 6 měsíců nebo se u nich vyskytla nežádoucí reakce na předchozí léčbu rituximabem. Pacienti obdrželi v mediánu 3 předchozí léčebné cykly chemoterapie nebo biologické terapie. Medián počtu předchozích terapií obsahujících rituximab činil 2. Celková četnost odpovědí byla 76 % s mediánem doby trvání odpovědi 5 měsíců (29 [95% CI 22,1; 43,1] týdnů).

Mnohočetný myelom

Sto třicet jedna pacientů s pokročilým mnohočetným myelomem (stadia II s progresí nebo stadia III dle Durie-Salmona) bylo zařazeno do prospektivní, multicentrické, randomizované, otevřené studie. Léčba první linie bendamustin-hydrochloridem v kombinaci s prednisonem (BP) byla porovnána s léčbou melfalanem a prednisonem (MP). Snášlivost v obou léčebných ramenech se shodovala se známým profilem bezpečnosti jednotlivých léčivých přípravků s významně větším množstvím případů snížení dávky v rameni BP. Dávka se skládala z bendamustin-hydrochloridu 150 mg/m² i.v. v den 1 a 2 a prednisonu nebo melfalanu 15 mg/m² i.v. v den 1 a prednisonu. Délka léčby závisela na odpovědi a byla v průměru 6,8 cyklu ve skupině BP a 8,7 cyklu ve skupině MP.

Pacienti léčení režimem BP vykazovali delší medián přežití bez progresu než pacienti léčení režimem MP (15 [95% CI 12–21] versus 12 [95% CI 10–14] měsíců) ($p = 0,0566$). Medián doby do selhání léčby byl 14 měsíců při léčbě BP a 9 měsíců při léčbě MP. Remise trvala 18 měsíců při léčbě BP a 12 měsíců při léčbě MP. Rozdíl v celkovém přežití nebyl statisticky významný (35 měsíců pro BP rameno versus 33 měsíců pro rameno MP). Snášlivost v obou léčebných ramenech se shodovala se známým profilem bezpečnosti jednotlivých léčivých přípravků s významně větším množstvím případů snížení dávky v rameni BP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Poločas eliminace $t_{1/2\beta}$ po 30minutové i.v. infuzi dávky 120 mg/m² tělesného povrchu u 12 subjektů byl 28,2 minuty.

Centrální distribuční objem po 30minutové i.v. infuzi činil 19,3 l. Za podmínek rovnovážného stavu po i.v. bolusové injekci byl distribuční objem 15,8–20,5 l.

Více než 95 % látky se váže na plazmatické bílkoviny (především na albumin).

Biotransformace

Hlavní cestou clearance bendamustinu je hydrolyza na monohydroxy- a dihydroxybendamustin. Na tvorbě N-desmethylbendamustinu a gama-hydroxybendamustinu prostřednictvím jaterního metabolismu se podílí izoenzym 1A2 cytochromu P450 (CYP). Další významnou metabolickou cestu bendamustinu představuje konjugace s glutathionem.

Bendamustin neinhibuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 nebo CYP 3A4 *in vitro*.

Eliminace

Průměrná celková clearance po 30minutové i.v. infuzi dávky 120 mg/m² tělesného povrchu u 12 subjektů činila 639,4 ml/min. Přibližně 20 % podané dávky bylo vyloučeno močí během 24 hodin. Bendamustin a jeho metabolity lze podle množství vyloučených močí seřadit následovně: monohydroxybendamustin > bendamustin > dihydroxybendamustin > oxidovaný metabolit > N-desmethylbendamustin. Žluči jsou vylučovány zejména polární metabolity.

Porucha funkce jater

U pacientů, u kterých byla játra zasažena nádorem v rozsahu 30–70 % a kteří měli lehkou poruchu funkce jater (sérový bilirubin < 1,2 mg/dl), nebylo farmakokinetické chování bendamustinu změněno. Co se týče C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, distribučního objemu nebo clearance, nebyl v porovnání s pacienty s normální funkcí jater a ledvin zaznamenán významný rozdíl. AUC a celková tělesná clearance bendamustinu inverzně korelují se sérovým bilirubinem.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu > 10 ml/min, včetně pacientů závislých na dialýze, nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, distribučním objemu nebo clearance ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater a ledvin.

Starší pacienti

Do farmakokinetických studií byly zahrnuty subjekty až do 84 let věku. Vyšší věk farmakokinetiku bendamustinu neovlivňuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Následující nežádoucí účinky nebyly v klinických studiích zaznamenány, byly však pozorovány na zvířatech při systémové expozici podobné při klinickém podávání, a mohou mít význam pro klinické použití:

Histologická vyšetření u psů ukázala makroskopicky viditelnou hyperemii sliznice a krvácení v gastrointestinálním traktu. Mikroskopická vyšetření ukázala rozsáhlé změny lymfatické tkáně svědčící o imunosupresi a tubulární změny na ledvinách a varlatech, jakož i atrofické, nekrotické změny epitelu prostaty.

Studie na zvířatech ukázaly, že bendamustin je embryotoxický a teratogenní.

Bendamustin vyvolává chromozomální aberace a je mutagenní *in vivo*, jakož i *in vitro*. V dlouhodobých studiích na samicích myši je bendamustin kancerogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 3 roky.

Prášek musí být rekonstituován ihned po otevření injekční lahvičky.

Rekonstituovaný koncentrát se musí ihned naředit roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění byla prokázána po dobu 3,5 hodiny při 25 °C/ 60% RH a po dobu 2 dnů při 2 °C až 8 °C v polyethylenových vacích.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím na zodpovědnosti uživatele, a uchovávání by normálně nemělo trvat déle než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky z jantarově hnědého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a zeleným nebo modrým hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

20ml injekční lahvičky obsahují 25 mg bendamustin-hydrochloridu a jsou dodávány v baleních po 1, 5, 10 a 20.

50ml injekční lahvičky obsahují 100 mg bendamustin-hydrochloridu a jsou dodávány v baleních po 1 a 5.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při zacházení s přípravkem Bendamustine Kabi je nutno zabránit inhalaci, styku s kůží nebo sliznicemi (používejte rukavice a ochranný oděv). Kontaminované části těla je nutno pečlivě omýt vodou a mýdlem, oči je nutno vypláchnout fyziologickým roztokem. Pokud je to možné, doporučuje se pracovat ve speciálních bezpečnostních boxech (s laminárním prouděním) s jednorázovou absorpční, pro tekutiny nepropustnou, podložkou. Těhotné zaměstnankyně s cytostatiky nesmí pracovat.

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok musí být rekonstituován vodou pro injekci, naředěn injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), a poté podán intravenózní infuzí. Musí být použita aseptická technika.

1. Rekonstituce

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Bendamustine Kabi s 25 mg bendamustin-hydrochloridu se nejdříve rekonstituuje protřepáním v 10 ml vody pro injekci.

Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Bendamustine Kabi se 100 mg bendamustin-hydrochloridu se nejdříve rekonstituuje protřepáním ve 40 ml vody pro injekci.

Rekonstituovaný koncentrát obsahuje 2,5 mg bendamustin-hydrochloridu v 1 ml a jeví se jako čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

2. Ředění

Jakmile se roztok stane čirým (obvykle po 5–10 minutách), ihned nařed'te celkovou doporučenou dávku přípravku Bendamustine Kabi roztokem NaCl o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do konečného objemu přibližně 500 ml.

Bendamustine Kabi musí být naředěn roztokem NaCl o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a nikoli jiným injekčním roztokem.

3. Podávání

Roztok se podává intravenózní infuzí trvající 30–60 minut.

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/337/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 8. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 5. 2024