

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 25 mg bendamustin-hydrochloridu (jako monohydrát bendamustin-hydrochloridu).
Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje 25 mg bendamustin-hydrochloridu (jako monohydrát bendamustin-hydrochloridu).

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje 100 mg bendamustin-hydrochloridu (jako monohydrát bendamustin-hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý bezbarvý až žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chronické lymfocytární leukémie (stadium B nebo C dle Bineta) v první linii u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie obsahující fludarabin.

V monoterapii k léčbě indolentního non-Hodgkinova lymfomu u pacientů, u kterých došlo k progresi během léčby rituximabem nebo režimem zahrnujícím rituximab nebo během 6 měsíců po takové léčbě.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie u chronické lymfocytární leukémie

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 100 mg/m² plochy povrchu těla v den 1 a 2; každé 4 týdny, až 6krát.

Monoterapie u indolentního non-Hodgkinova lymfomu refrakterního na rituximab

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 120 mg/m² plochy povrchu těla v den 1 a 2; každé 3 týdny, nejméně 6krát.

Mnohočetný myelom

Bendamustin-hydrochlorid v dávce 120 - 150 mg/m² plochy povrchu těla v den 1 a 2, prednison v dávce 60 mg/m² plochy povrchu těla intravenózně nebo perorálně v den 1 až 4; každé 4 týdny, nejméně 3krát.

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 snížit dávku o 30 %.

Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu > 3,0 mg/dl) nejsou k dispozici (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bendamustin-hydrochloridu u dětí zatím nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje nejsou dostačující pro doporučení dávkování.

Starší pacienti

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

Způsob podání

Intravenózní infuze trvající 30-60 minut (viz bod 6.6).

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

Nedostatečná funkce kostní dřeně je spojena se zvýšenou hematologickou toxicitou vyvolanou chemoterapií. Léčba nemá být zahájena, poklesl-li počet leukocytů na < 3 000/μl a/nebo počet trombocytů na < 75 000/μl (viz bod 4.3).

Léčba má být ukončena nebo odložena, klesnou-li hodnoty leukocytů na < 3 000/μl a/nebo trombocytů na < 75 000/μl. V léčbě lze pokračovat poté, co se počet leukocytů zvýšil na > 4 000/μl a počet trombocytů na > 100 000/μl.

Nejnižší počty leukocytů a trombocytů 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 nejhorších stupňů toxicity podle kritérií CTC (Common Toxicity Criteria, obecná kritéria toxicity) zaznamenaných během předchozího cyklu. V případě toxicity stupně 3 dle CTC se doporučuje dávku snížit o 50 %. V případě toxicity stupně 4 dle CTC se doporučuje přerušit léčbu.

Je-li nutno pacientovi dávku upravit, individuálně vypočítaná snížená dávka musí být podána v den 1 a 2 daného cyklu léčby.

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 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 hodnoty leukocytů na $< 3\,000/\mu\text{l}$ a/nebo trombocytů na $< 75\,000/\mu\text{l}$).

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 může dojít k myelosupresi. V případě myelosuprese vyvolané léčbou musí být nejméně jednou týdně monitorovány počty leukocytů, trombocytů, hladina hemoglobinu a počet neutrofilů. Zahájení dalšího cyklu léčby se doporučuje až po dosažení následujících parametrů: hodnoty leukocytů a/nebo trombocytů $> 4\,000/\mu\text{l}$ resp. $> 10\,000/\mu\text{l}$.

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 déletrvající lymfocytopenii ($< 600/\mu\text{l}$) a nízký počet CD4-pozitivních T-buněk (T-helper buněk) ($< 200/\mu\text{l}$), které mohou přetrvávat minimálně 7-9 měsíců po ukončení léčby.

Lymfocytopenie a vyčerpání CD4-pozitivních T-buněk jsou výraznější, pokud je bendamustin kombinovaný 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 ($< 200/\mu\text{l}$) je třeba zvážit profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP).

Všichni pacienti mají být v průběhu léčby sledováni kvůli případným respiračním potížím a symptomům. Pacienty je třeba poučit, aby neprodleně hlásili nové známky infekce, včetně horečky nebo respiračních symptomů. V případě příznaků (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.

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 jaterní selhání 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 HBV infekce během léčby. Nosiči HBV, kteří vyžadují léčbu bendamustin-hydrochloridem, mají být v průběhu léčby a po dobu několika měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům aktivní HBV infekce (viz bod 4.8).

Kožní reakce

Byly hlášeny četné kožní reakce, mezi nimi vyrážka, 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), 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 kožní reakce vyskytnou, mohou s další

léčbou progredovat a jejich závažnost se může zvyšovat. Jestliže kožní reakce progredují, podávání bendamustinu je nutno přerušit nebo ukončit. V případě závažných kožních reakcí s podezřením 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 $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ se musí podávat doplňky s obsahem draslíku; musí být také provedeno EKG vyšetření. Fatální případy infarktu myokardu a srdečního selhání byly hlášeny při léčbě bendamustin-hydrochloridem. Pacienti se srdečním onemocněním i v anamnéze mají být pečlivě sledováni.

Nauzea, zvracení

K symptomatické léčbě nauzey a zvracení lze podat antiemetikum.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů v klinických studiích byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrom, TLS) spojený s léčbou bendamustinem. Obvykle se projevuje během 48 hodin po první dávce bendamustinu a není-li léčen, může vést k akutnímu renálnímu selhání a úmrtí. Před zahájením léčby je vhodné zvážit preventivní opatření, jako zajištění dostatečné hydratace, pečlivé sledování chemických parametrů krve, především hladin draslíku a kyseliny močové, a dále využití hypourikemických látek (alopurinol a rasburikasa). Při konkomitantním podání bendamustinu a alopurinolu 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, zimnici, 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, je během následujících cyklů nutno zvážit preventivní opatření proti závažným reakcím, včetně antihistaminik, antipyretik a kortikosteroidů.

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

Antikoncepce

Bendamustin-hydrochlorid je teratogenní a mutagenní.

Ženy nemají během léčby otěhotnět. Muži se mají z důvodů možné ireverzibilní infertility před zahájením léčby bendamustin-hydrochloridem informovat o konzervaci spermatu.

Extravazace

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

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.

Ředění

Bendamustine Accord vyžaduje před použitím vhodné naředění. Koncentrace bendamustinu v přípravku Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se liší od jiných přípravků s bendamustinem (další pokyny k ředění viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí *in vivo* nebyly provedeny.

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.

Cytostatické látky mohou snížit tvorbu protilátek po očkování vakcínami obsahujícími živé viry a zvýšit riziko infekce, což může mít fatální následky. 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 nebo cimetidinem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání bendamustinu těhotným ženám jsou nedostatečné. V neklinických studiích se bendamustin-hydrochlorid ukázal jako embryoletní/fetoletní, teratogenní a genotoxický (viz bod 5.3). Bendamustin lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Matku je nutno informovat o riziku pro plod. Pokud je léčba bendamustinem během těhotenství nezbytně nutná nebo pokud dojde k otěhotnění během léčby, pacientka musí být informována o rizicích pro nenarozené dítě a pečlivě sledována. Má se zvážit možnost genetického poradenství.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se vyhnuly otěhotnění během léčby a alespoň 6 měsíců po poslední dávce. Muži s partnerkami ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby bendamustinem a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední dávce používali účinnou antikoncepci.

Fertilita

Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby bendamustinem i během ní používat účinnou antikoncepci.

Mužům léčeným bendamustinem se doporučuje před zahájením léčby konzervace spermatu, protože léčba bendamustinem může vést k ireverzibilní infertilitě (viz bod 4.4).

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bendamustine Accord má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Během léčby přípravkem Bendamustine Accord 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 obsluha 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 uvádí údaje získané s bendamustin-hydrochloridem.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000	Velmi vzácné <1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	infekce NOS, včetně oportunní infekce (herpes zoster, cytomegalo virus, hepatitida B)		pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	sepsa	primární atypická pneumonie	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)		syndrom nádorového rozpadu	myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukemie			
Poruchy krve a lymfatického systému	leukopenie NOS, trombocytopenie, lymfopenie	krvácení, anemie, 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	dysgeúzie, 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	pneumoniida, 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 eozinofií a systémovými příznaky (DRESS)*
Poruchy reprodukčního systému a prsu		amenorea			infertilita	
Poruchy ledvin a močových cest						renální selhání, nefrogenní diabetes insipidus
Poruchy jater a						jaterní selhání

žlučových cest						
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	zánět sliznice, únava, pyrexie	bolest, zimnice, dehydratace, anorexie			multiorgánové selhání	
Vyšetření	snížení hladiny hemoglobinu, zvýšení hladiny kreatininu, zvýšení hladiny močoviny	zvýšení hladiny AST, zvýšení hladiny ALT, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy, zvýšení hladiny bilirubinu, hypokalemie				

NOS = blíže neurčeno (Not Otherwise Specified)

(* = kombinovaná léčba s rituximabem)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny ojedinělé případy nekrózy po náhodném extravazálním podání, syndrom 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 každé 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 toxicitou byla trombocytopenie stupně 4. Srdeční toxicita při tomto režimu dávku neomezovala.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum. Účinnými protiopatřeními, která potlačují hematologické nežádoucí účinky, jsou transplantace kostní dřeně a transfuze (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 templátových funkcí DNA a narušení syntézy a opravy DNA. Protinádorový účinek bendamustin-hydrochloridu byl prokázán u různých lidských nádorových buněčných linií (karcinomu prsu, nemalobuněčného a malobuněčného karcinomu plic, karcinomu vaječníku a různých typů leukémie) v několika studiích *in vitro* a u nádorů z buněk myšího, potkaního a lidského původu (melanomu, karcinomu prsu, sarkomu, lymfomu, leukémie a malobuněčného karcinomu plic) v různých experimentálních nádorových modelech *in vivo*.

V lidských nádorových buněčných liniích vykázal bendamustin-hydrochlorid profil účinku odlišný od profilu jiných alkylačních látek. Bendamustin-hydrochlorid nevykázal zkříženou rezistenci, nebo jen velmi nízkou zkříženou rezistenci v lidských nádorových buněčných liniích 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 lymfocytární leukémie

Indikaci pro použití k léčbě chronické lymfocytární leukémie podporuje jedna otevřená studie srovnávající bendamustin s chlorambucilem. Do této prospektivní, multicentrické, randomizované studie bylo zařazeno 319 dříve neléčených pacientů s chronickou lymfocytární leukémií stupně B nebo C dle Bineta vyžadující 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 vykazují významně delší medián přežití bez progresu než pacienti léčení režimem CLB (21,5 versus 8,3 měsíců, $p < 0,0001$, v době poslední kontroly). Rozdíl v celkovém přežití nebyl statisticky významný (medián nedosažen). Medián trvání remise je 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 non-Hodgkinovy lymfomy

Indikace pro indolentní non-Hodgkinovy lymfomy jsou založeny na dvou nekontrolovaných studiích fáze II.

V pivotalní prospektivní, multicentrické, otevřené studii bylo bendamustin-hydrochloridem v monoterapii léčeno 100 pacientů s indolentními B-buněčnými non-Hodgkinovými 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 odpověď na léčbu nebo zaznamenali progresi během 6 měsíců po léčbě rituximabem. Dávka BEN činila 120 mg/m² i.v. v den 1 a 2 a byla plánována na nejméně 6 cyklů. Délka trvání léčby závisela na odpovědi (plánováno 6 cyklů). Celková četnost odpovědi byla 75 %, což

zahrnovalo 17 % úplných odpovědí (complete response, CR, a CRu) a 58 % částečných odpovědí, na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí. Medián doby trvání remise byl 40 týdnů. BEN podávaný dle výše uvedeného dávkování a schématu je 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 non-Hodgkinovy lymfomy refrakterní na rituximab v monoterapii nebo kombinované terapii. Pacienti nevykázali 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). Snášenlivost v obou léčebných ramenech byla v souladu se známým bezpečnostním profilem příslušných léčivých přípravků s významně větším snížením 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 cyklů ve skupině BP a 8,7 cyklů ve skupině MP.

Pacienti léčení režimem BP vykazují 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 je 14 měsíců při léčbě BP a 9 měsíců při léčbě MP. Remise trvá 18 měsíců při léčbě BP a 12 měsíců při léčbě MP. Rozdíl v celkovém přežití není statisticky významný (35 měsíců pro BP rameno versus 33 měsíců pro rameno MP). Snášenlivost v obou léčebných ramenech byla v souladu se známým bezpečnostním profilem příslušných léčivých přípravků; s významně větším snížením dávky v rameni BP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Poločas eliminace $t_{1/2\beta}$ po 30minutové i.v. infuzi dávky 120 mg/m² plochy povrchu těla 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 hydrolýza 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 a CYP 3A4 *in vitro*.

Eliminace

Průměrná celková clearance po 30minutové i.v. infuzi dávky 120 mg/m² plochy povrchu těla 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 vyloučeného 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, $t_{1/2\beta}$, 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 pozorován žádný významný rozdíl v C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distribučním objemu nebo clearance ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater a ledvin.

Starší pacienti

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, byly však pozorovány u zvířat při hladinách expozice podobných klinickým hladinám expozice, a mohou být tudíž relevantní pro klinické použití, byly následující:

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 ledvin a varlat, jakož i atrofické, nekrotické změny epitelu prostaty. Studie na zvířatech prokázaly, 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

Butylhydroxytoluen (E 321)
Makrogol

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

2 roky.

Po otevření lahvičky

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 28 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C. Po otevření lze přípravek uchovávat maximálně 28 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

Infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 3,5 hodin při 25 °C nebo na dobu 2 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C v polyethylenovém vaku.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Za minimalizaci rizika kontaminace vícedávkové lahvičky během odebírání každé dávky odpovídá uživatel. Zaznamenejte datum a čas prvního odebrání dávky na štítek lahvičky. Mezi jednotlivými použitími nevyvažujte roztok přípravku vodou pro injekci nebo jakýmkoli rozpouštědlem a vraťte vícedávkovou lahvičku do doporučených podmínek uchovávání 2 °C -8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte chlazené (2 °C - 8°C). Chraňte před mrazem.
Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1ml injekční lahvička (objem injekční lahvičky je 2 ml): Injekční lahvičky z jantarově hnědého skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s červeným plastovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky jsou zabalené v ochranném obalu.

4ml injekční lahvička (objem injekční lahvičky je 6 ml): Injekční lahvičky z jantarově hnědého skla s chlorbutylovou pryžovou zátkou a červeným hliníkovým uzávěrem s bílým plastovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky jsou zabalené v ochranném obalu.

Balení obsahuje 1 nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při zacházení s přípravkem Bendamustine Accord 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 chloridu sodného. Pokud je to možné, doporučuje se pracovat ve speciálních bezpečnostních boxech (s laminárním prouděním) se savou, pro tekutiny nepropustnou podložkou na jedno použití. Těhotné ženy nesmí s cytotoxickými látkami zacházet.

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

1. Ředění

Asepticky odeberte objem potřebný pro požadovanou dávku z lahvičky přípravku Bendamustine Accord 25 mg/ml. Nařed'te celkovou doporučenou dávku přípravku Bendamustine Accord 25 mg/ml injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) tak, abyste získali konečný objem přibližně 500 ml.

Při ředění přípravku je třeba vzít na vědomí, že koncentrace (25 mg/ml) bendamustinu v přípravku Bendamustine Accord je vyšší než v obvyklých koncentrátech bendamustinu vycházejících z rekonstituce léčivých přípravků obsahujících bendamustin ve formě prášku.

Bendamustine Accord 25 mg/ml se musí ředit 0,9% roztokem NaCl a nikoliv žádnými jinými injekčními roztoky.

Zředěním dle doporučení vznikne čirý bezbarvý až nažloutlý roztok, prakticky bez viditelných částic.

Přípravek musí být před použitím zkontrolován. Viditelné částice v roztoku nebo změna barvy roztoku při kontrole jsou známkou zhoršení kvality. Znehodnocený léčivý přípravek se nesmí používat.

2. Podání

Roztok je podáván intravenózní infuzí trvající 30-60 minut.

Injekční lahvičky jsou určeny pro vícedávkové použití.

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

7. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

8. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/102/20-C

9. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 8. 2022

10. **DATUM REVIZE TEXTU**

14. 6. 2024