

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bendamustine Sandoz 2,5 mg/ml
prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 mg bendamustíniumchloridu.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg bendamustíniumchloridu.
1 ml koncentráту obsahuje po rekonštitúcii 2,5 mg bendamustíniumchloridu, ako je uvedené v časti 6.6.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát
Biely mikrokryštalický prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prvej línie chronickej lymfocytickej leukémie (v štádiu B alebo C podľa Bineta) u pacientov, pre ktorých nie je vhodná kombinovaná chemoterapia fludarabínom.

Indolentné nehodgkinovské lymfómy ako monoterapia u pacientov s progredujúcim ochorením počas alebo do 6 mesiacov po liečbe rituximabom alebo režimom zahŕňajúcim rituximab.

Liečba prvej línie mnohopočetných myelómov (progredujúcich v štádiu II alebo v štádiu III podľa Durieho-Salmona) v kombinácii s prednizónom u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí nespĺňajú kritériá na transplantáciu autológnych kmeňových buniek a ktorí mali v čase diagnózy klinickú neuropatiu, vylučujúcu použitie liečby talidomidom alebo bortezomibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na intravenóznú infúziu v priebehu 30 – 60 minút (pozri časť 6.6).

Infúzia sa musí podávať pod dohľadom lekára s kvalifikáciou a skúsenosťami s používaním chemoterapie.

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

Monoterapia chronickej lymfocytickej leukémie
100 mg bendamustíniumchloridu na 1 m² plochy povrchu tela v dňoch 1 a 2; každé 4 týždne.

Monoterapia indolentných nehodgkinovských lymfómov nereagujúcich na rituximab
120 mg bendamustíniumchloridu na 1 m² plochy povrchu tela v dňoch 1 a 2; každé 3 týždne.

Mnohopočetný myelóm

120 mg – 150 mg bendamustíniomchloridu na 1 m² plochy povrchu tela v dňoch 1 a 2; 60 mg prednizónu na 1 m² plochy povrchu tela i.v. alebo per os 1. a 4. deň; každé 4 týždne.

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

Najnižšia hodnota (nadir) leukocytov a krvných doštičiek sa dosahuje 14 – 20 dní s regeneráciou po 3-5 týždňoch. V období bez terapie sa odporúča prísne monitorovanie krvného obrazu (pozri časť 4.4).

V prípade nehematologickej toxicity sa redukcia dávkovania musí zakladať na najhorších CTC stupňoch toxicity v predchádzajúcom cykle. 50 %-né zníženie dávky sa odporúča v prípade toxicity CTC 3. stupňa. Prerušenie liečby sa odporúča v prípade toxicity CTC 4. stupňa.

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

Trvanie liečby

Trvanie liečby závisí od indikácie a odozvy na liečbu (pozri tiež časť 5.1).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná žiadna zmena dávkovania u pacientov s ľahkou poruchou pečene (sérový bilirubín < 1,2 mg/dl). 30 % zníženie dávky sa odporúča u pacientov s miernou poruchou pečene (sérový bilirubín 1,2 - 3,0 mg/dl).

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou pečene (hodnoty sérového bilirubínu > 3,0 mg/dl) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov nie sú potrebné žiadne zmeny dávkovania u pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené skúsenosti.

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Bendamustinu Sandoz u u detí a dospelých.

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu, riedenie a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v pozri časť 6.1.

Počas dojčenia.

Závažné poškodenie pečene (sérový bilirubín > 3,0 mg/dl).

Žltáčka.

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

Závažný chirurgický zákrok menej ako 30 dní pred začatím liečby.

Infekcie, predovšetkým zahŕňajúce leukocytopéniu.

Očkovanie proti žltej zimnici.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia

U pacientov liečených bendamustíniomchloridom sa môže prejaviť myelosupresia. V prípade výskytu

myelosupresie súvisiacej s liečbou sa musia najmenej raz týždenne monitorovať leukocyty, krvné doštičky, hemoglobín a neutrofilny. Pred začatím ďalšieho cyklu terapie sa odporúčajú nasledujúce parametre: počty leukocytov a/alebo krvných doštičiek > 4000/ μ l, resp. > 100000/ μ l.

Infekcie

Pri liečbe bendamustíniomchloridom sa vyskytli závažné a fatálne infekcie, vrátane oportúnnych infekcií akými sú pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP), vírusom varicella zoster (VZV) a cytomegalovírusom CMV). Pacienti s neutropéniou a/alebo lymfopéniou sú po liečbe bendamustíniomchloridom náchylnejší na infekcie. 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.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí sú chronickými nositeľmi vírusu hepatitídy B sa po podaní bendamustíniomchloridu reaktivovala hepatitída B. V niektorých prípadoch to viedlo k akútnemu hepatálnemu zlyhaniu s fatálnym koncom. Pred začiatkom liečby bendamustíniomchloridom je potrebné pacientov testovať na HBV infekciu. Pred začiatkom liečby je u pacientov s pozitívnymi testami na hepatitídu B (vrátane tých, u ktorých je ochorenie aktívne) a u pacientov s pozitívnymi testami na HBV infekciu počas liečby potrebná konzultácia so špecialistami na ochorenia pečene. Nositelia HBV, u ktorých je potrebná liečba bendamustíniomchloridom musia byť prísne monitorovaní na prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Kožné reakcie

Bolo nahlásených viacero kožných reakcií. Tieto prípady zahŕňali exantém, toxické kožné reakcie a bulózne exantém. Počas používania bendamustíniomchloridu boli zaznamenané prípady Stevensovho – Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), niektoré fatálne. K niektorým príhodám došlo po podaní bendamustíniomchloridu v kombinácii s inými chemoterapeutikami, preto presná súvislosť nie je známa. Ak dochádza ku kožným reakciám, pri ďalšej liečbe môžu progredovať a ich závažnosť sa môže zvyšovať. Ak kožné reakcie progredujú, liečba Bendamustinom Sandoz sa preruší alebo ukončí. V prípade závažných kožných reakcií, u ktorých je podozrenie na súvislosť s bendamustíniomchloridom, liečba sa musí ukončiť.

Pacienti s poruchami srdcovej činnosti

Počas liečby bendamustíniomchloridom je nutné monitorovanie koncentrácie draslíka v krvi a ak $K^+ < 3,5$ mEq/l, musí sa podať draslíková náhrada a urobiť EKG vyšetrenie.

Nauzea, vracanie

Na symptomatickú liečbu nauzey a vracania sa môže podávať antiemetikum.

Syndróm lýzy tumoru

Pri klinických skúškach bol u pacientov liečených bendamustíniomchloridom pozorovaný syndróm lýzy tumoru (TLS). Jeho nástup sa dostavuje do 48 hodín po prvej dávke bendamustíniomchloridu a bez intervencie môže viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek a ku smrti. Preventívne opatrenia ako je primeraná hydratácia, prísne monitorovanie krvných chemických parametrov, predovšetkým hladín draslíka a kyseliny močovej, potrebné je zväziť podávanie hypoureemických liečiv (alopurinol a rasburikáza) pred liečbou. Pri súbežnom podávaní bendamustínu a alopurinolu bolo pozorovaných niekoľko prípadov Stevensov-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.

Anafylaxia

Pri klinických štúdiách sa často vyskytovali infúzne reakcie na bendamustíniomchlorid. Príznaky sú spravidla mierne a zahŕňajú horúčku, triašku, svrbenie a exantém. V zriedkavých prípadoch dochádzalo k závažným anafylaktickým a pseudoanafylaktickým reakciám. Je potrebné opýtať sa pacientov na symptómy a infúzne reakcie po ich prvom cykle liečby. Pri následných cykloch je potrebné zväziť opatrenia na prevenciu závažných reakcií, vrátane podania antihistaminík, antipyretík a kortikosteroidov pacientom, u ktorých sa predtým prejavili infúzne reakcie.

Pacienti, u ktorých sa prejavili alergické reakcie 3. stupňa alebo horšie, spravidla neboli opätovne vystavení tejto stimulácii.

Antikonцепcia

Bendamustíniumchlorid je teratogénny a mutagénny.

Ženy nesmú počas liečby otehotnieť. Pacienti mužského pohlavia nesmú počať dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení. Majú sa poradiť o konzervácii spermií pred liečbou bendamustíniumchloridom s ohľadom na možnosť ireverzibilnej neplodnosti.

Extravazácia

Podávanie extravazálnej injekcie musí byť okamžite zastavené. Po krátkej aspirácii sa ihla musí vybrať. Postihnutú oblasť tkaniva je potrebné následne ochladzovať. Rameno musí byť zdvihnuté. Prídavné liečby, ako je používanie kortikosteroidov, nemajú jednoznačný prínos.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné *in-vivo* štúdie.

Keď sa Bendamustine Sandoz podáva v kombinácii s myelosupresívnymi látkami, účinok Bendamustinu Sandoz a/alebo súbežne podávaného lieku na kostnú dreň sa môže znásobiť. Každá liečba znižujúca stav výkonnosti pacienta alebo narušujúca funkciu kostnej drene môže zvyšovať toxicitu Bendamustinu Sandoz.

Kombinácia Bendamustinu Sandoz s cyklosporínom alebo takrolimom môže spôsobiť prílišnú imunosupresiu s rizikom lymfoproliferácie.

Cytostatiká môžu znižovať tvorbu protilátok po očkovaní živým vírusom a zvyšovať riziko infekcie, ktoré môžu viesť k fatálnemu následku. Toto riziko je zvýšené u osôb už postihnutých imunosupresiou spôsobenou ich ochorením.

Metabolizmus bendamustínu zahŕňa aj izoenzým CYP 1A2 cytochrómu P450 (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu existuje potenciál interakcie s CYP1A2 inhibítormi ako je fluvoxamín, ciprofloxacín, acyklovír, cimetidín.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinné antikoncepčné metódy pred i počas liečby Bendamustinom Sandoz.

Mužom, ktorí sa liečia Bendamustinom Sandoz, sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a do 6 mesiacov po jej ukončení. Liečba Bendamustinom Sandoz môže spôsobiť ireverzibilnú neplodnosť, preto sa odporúča pred začatím liečby poradiť sa o možnosti konzervácie spermií.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití bendamustíniumchloridu u gravidných žien. Pri predklinických štúdiách bol bendamustíniumchlorid pre embryo a plod letálny, teratogénny a genotoxický (pozri časť 5.3). Bendamustine Sandoz sa počas gravidity nesmie používať, iba ak v absolútne nevyhnutných prípadoch. Matka musí byť informovaná o riziku pre plod. Ak je liečba Bendamustinom Sandoz počas gravidity absolútne nevyhnutná, alebo ak dôjde k otehotneniu v priebehu liečby, pacientka musí byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a musí byť starostlivo sledovaná. Je potrebné zvážiť prípadné genetické poradenstvo.

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby bendamustínumchloridom však bola hlásená ataxia, periférna neuropatia a ospalivosť (pozri časť 4.8). Pacientov je treba poučiť, ak pociatia tieto príznaky, musia sa vyhýbať potenciálne nebezpečným úlohám ako je vedenie vozidiel a obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Tabuľka nižšie uvádza údaje o bendamustínumchloride.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia NOS* oportúnne infekcie (vrátane Herpesu zoster, cytomegalovírusu, hepatitídy B)		pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepsa	Primárna atypická pneumónia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Syndróm lýzy tumoru	myelodysplastický syndróm, akútna myeloidná leukémia			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia NOS*, Trombocytopénia	Hemorágia, Anémia, Neutropénia	pancytopénia	zlyhanie kostnej drene	Hemolýza	
Poruchy imunitného systému		Precitlivosť NOS*		Anafylaktická reakcia, Anafylaktoidná reakcia	Anafylaktický šok	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	Nespavosť, závraty		Somnolencia, Afónia	Dysgeúzia, Parestézia, Periférna senzorická neuropatia, Anticholinergný syndróm, Neurologické poruchy, Ataxia, Encefalitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcová dysfunkcia ako sú palpitácie, angína pectoris, Arytmia	Perikardiálna efúzia		Tachykardia, Infarkt myokardu, Srdcové zlyhanie	fibrilácia predsiení
Poruchy ciev		Hypotenzia, Hypertenzia		Akútne obehové zlyhanie	Flebitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka		Pulmonálna dysfunkcia			Pulmonálna fibróza	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
a mediastína						
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, Vracanie	Hnačka, Zápcha, Stomatitída			Hemoragická ezofagitída, Gastrointestinálna hemorágia	
Poruchy pečene a žlčových ciest						Hepatálne zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, Kožné poruchy NOS*		Erytém, Dermatitída, Svrbenie, Makulopapulárny exantém, Hyperhidróza		Stevensov – Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Poruchy obličiek a močových ciest						zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Amenorea			Neplodnosť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zápál sliznice, Únava, Pyrexia	Bolesť, Triaška, Dehydratácia, Anorexia			Multiorgánové zlyhanie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hemoglobínu, Zvýšená hladina kreatinínu, Zvýšená močovina	Zvýšenie AST, Zvýšenie ALT, Zvýšenie alkalického fosfatázy, Zvýšenie bilirubínu, hypokalémia				

NOS = Bližšie nešpecifikovaný (-á)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pomer CD4/CD8 môže byť znížený. Bolo pozorované zníženie počtu lymfocytov. U imunosupresívnych pacientov sa môže zvyšovať riziko infekcie (napr. herpes zoster, CMV, PJP).

Boli hlásené izolované prípady nekrózy po neúmyselnom extravaskulárnom podaní a syndróm lýzy tumoru a anafylaxia.

U pacientov liečených alkylujúcimi liečivami (vrátane bendamustínu) je zvýšené riziko myelodysplastického syndrómu a akútnej myeloidnej leukémie. Sekundárne malignity môžu vzniknúť aj niekoľko rokov po ukončení chemoterapie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Po podaní 30-minútovej infúzie Bendamustinu Sandoz raz za 3 týždne bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 280 mg/m². Vyskytli sa srdcové príhody 2. stupňa podľa CTC, ktoré boli kompatibilné s ischemickými zmenami EKG, považovanými za obmedzujúce dávku.

V následnej štúdií s 30-minútovou infúziou Bendamustinu Sandoz v 1. a 2. deň každé 3 týždne bola zistená MTD rovná 180 mg/m². Toxicita obmedzujúca dávku bola trombocytopenia 4. stupňa. Kardiálna toxicita pri tomto režime neobmedzovala dávku.

Protiopatrenia

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Ako efektívne protiopatrenia na obmedzenie hematologických vedľajších účinkov sa môže uskutočniť transplantácia kostnej drene a transfúzie (doštičky, koncentrované erytrocyty) alebo môžu byť podávané hematologické rastové faktory.

Bendamustíniumchlorid a jeho metabolity sú v malom rozsahu dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AA09

Bendamustíniumchlorid je alkylujúca protinádorová látka s jedinečnou aktivitou. Cytostatický a cytotoxicný účinok bendamustíniumchloridu sa zakladá v zásade na krížovom naviazaní jednoduchých a dvojítych reťazcov DNA alkyláciou. V dôsledku toho sú narušené funkcie matrixu DNA, syntéza a oprava DNA. Protinádorový účinok bendamustíniumchloridu bol preukázaný vo viacerých štúdiách in-vitro s rôznymi ľudskými líniami nádorových buniek (rakovina prsníka, nemalobunkový a malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm vaječníka a rôzne leukémie) a in-vivo v rôznych experimentálnych modeloch nádorov s myšiacich, potkaních a ľudských (melanóm, rakovina prsníka, sarkóm, lymfóm, leukémia a malobunkový karcinóm pľúc).

Bendamustíniumchlorid preukázal profil aktivity v líniiach ľudských nádorových buniek, odlišný od iných alkylujúcich látok. Liečivo nevykazovalo žiadnu alebo len veľmi nízku krížovú rezistenciu v líniiach ľudských nádorových buniek s rôznymi rezistenčnými mechanizmami, prinajmenšom v dôsledku pomerne perzistentnej interakcie DNA. Okrem toho bolo pri klinických štúdiách preukázané, že neexistuje žiadna úplná krížová rezistencia bendamustínu s antracyklínmi, alkylačnými preparátmi ani s rituximabom. Počet hodnotených pacientov je však nízky.

Chronická lymfocytická leukémia

Indikácia na použitie lieku pri chronickej lymfocytickej leukémii sa opiera o jednu otvorenú štúdiu porovnávajúcu bendamustín s chlorambucilom. Do prospektívnej multicentrickej randomizovanej štúdie bolo zaradených 319 predtým neliečených pacientov s chronickou lymfocytickou leukémiou v štádiu B alebo C podľa Bineta, ktorí si vyžadovali liečbu. Bola porovnávaná liečba prvej línie bendamustíniumchloridom 100 mg/m² i.v. v 1. a 2. deň (BEN) s liečbou chlorambucilom 0,8 mg/kg v dňoch 1 a 15 (CLB) počas 6 cyklov v oboch vetvách. Pacienti dostávali alopurinol na prevenciu syndrómu lýzy tumoru.

Pacienti s BEN mali významne dlhší medián prežívania bez progresie ako pacienti s liečbou CLB (21,5 mesiacov v porovnaní s 8,3 mesiacmi, $p < 0,0001$ pri najnovšom následnom vyšetrení). Celkové prežívanie nebolo štatisticky významne odlišné (medián nebol dosiahnutý). Medián doby trvania remisie je 19 mesiacov s BEN a 6 mesiacov s liečbou CLB ($p < 0,0001$). Hodnotenie bezpečnosti oboch vetiev liečby neodhalilo žiadne neočakávané nežiaduce účinky z hľadiska charakteru a frekvencie. Dávkovanie BEN bolo znížené u 34 % pacientov. Liečba BEN bola predčasne ukončená u 3,9 % pacientov v dôsledku alergických reakcií.

Indolentné nehodgkinovské lymfómy

Indikácia na indolentné nehodgkinovské lymfómy sa opiera na dve nekontrolované skúšania fázy II. V pilotnej prospektívnej multicentrickej otvorenej štúdií bolo 100 pacientov s indolentnými B-bunkovými nehodgkinovskými lymfómami, refaktérnymi na mono- alebo kombinovanú terapiu rituximabom,

liečených jedným preparátom BEN. Pacienti už dostávali v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov s rituximabom bol 2. Pacienti nezaznamenali žiadnu odpoveď alebo zaznamenali progresiu ochorenia v priebehu 6 mesiacov po liečbe rituximabom. Dávkovanie BEN bolo 120 mg/m² i.v. v 1. a 2. deň, plánované najmenej na 6 cyklov. Dĺžka trvania liečby závisela od odpovede (bolo naplánovaných 6 cyklov). Celkový podiel odpovedí bol 75 %, z toho 17 % úplných (CR a CRu) a 58 % čiastočných odpovedí hodnotených nezávislou kontrolnou komisiou. Medián dĺžky trvania remisie bol 40 týždňov. BEN bol všeobecne dobre tolerovaný, ak sa podával v uvedenom dávkovaní a podľa časového rozvrhu.

Táto indikácia sa opiera aj o ďalšiu prospektívnu multicentrickú otvorenú štúdiu so 77 pacientmi. Skupina pacientov bola heterogénnejšia a zahŕňala: indolentné alebo transformované B-bunkové nehodgkinovské lymfómy refraktérne na monoterapiu alebo kombinovanú terapiu rituximabom. Pacienti nemali žiadnu odpoveď ani progresiu v priebehu 6 mesiacov alebo mali nežiaducu reakciu na predchádzajúcu liečbu rituximabom. Pacienti už dostávali v priemere 3 predchádzajúce cykly chemoterapie alebo biologickej terapie. Medián počtu predchádzajúcich cyklov s rituximabom bol 2. Celkový podiel odpovedí bol 76 %, pričom medián trvania odpovede bol 5 mesiacov (29 [95 % CI 22,1, 43,1] týždňov).

Mnohopočetné myelómy

Do prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej otvorenej štúdie bolo zaradených 131 pacientov s mnohopočetnými myelómami v pokročilom štádiu (štádium II podľa Durieho-Salmona s progresiou alebo štádium III). Bola porovnávaná liečba prvej línie bendamustíniumchloridom v kombinácii s prednizónom (BP) s liečbou melfalanom a prednizónom (MP). Pri zaraďovaní do skúšania nebolo prihliadané na splnenie kritérií na transplantáciu ani prítomnosť špecifických komorbidít. Dávkovanie bolo 150 mg/m² bendamustíniumchloridu i.v. v 1. a 2. deň, alebo 15 mg/m² melfalanu i.v. v 1. deň, obe v kombinácii s prednizónom. Dĺžka liečby závisela od odpovede a v priemere dosiahla 6,8 cyklov v skupine BP a 8,7 cyklov v skupine MP.

Pacienti liečení BP mali dlhší medián prežívania bez progresie ako pacienti s MP (15 mesiacov [95 % CI 12-21] v porovnaní s 12 mesiacmi [95 % CI 10-14]) (p = 0,0566). Medián času do zlyhania liečby BP je 14 mesiacov, zatiaľ čo u MP je to 9 mesiacov. Dĺžka trvania remisie u BP je 18 mesiacov, zatiaľ čo u MP je to 12 mesiacov. Rozdiel v celkovom prežívaní nie je významne odlišný (35 mesiacov v prípade BP v porovnaní s 33 mesiacmi v prípade MP). Tolerovateľnosť v oboch vetvách liečby zodpovedala známemu profilu bezpečnosti príslušných liekov s významne väčším počtom znížených dávok vo vetve BP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Polčas vylučovania $t_{1/2\beta}$ po 30-minútovej i.v. infúzii 120 mg/m² oblasť u 12 subjektov bol 28,2 minút. Po 30 minútovej i.v. infúzii bol centrálny distribučný objem 19,3 l. Pri stabilných podmienkach nasledujúcich po i.v. bolusovej injekcii bol distribučný objem 15,8 - 20,5 l. Viac ako 95 % látky je viazaných na plazmové proteíny (prevažne albumín).

Biotransformácia

Hlavnou cestou vylučovania bendamustínu je hydrolýza na monohydroxy- a dihydroxybendamustín. Tvorba N-desmethyl-bendamustínu a gama-hydroxybendamustínu hepatickým metabolizmom zahŕňa aj izoenzym CYP 1A2 cytochrómu P450. Súčasťou ďalšej významnej cesty metabolizmu bendamustínu je konjugácia s glutatiómom.

In-vitro bendamustín neinhibuje CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 3A4.

Eliminácia

Priemerný celkový klírens po 30-minútovej i.v. infúzii 120 mg/m² plochy povrchu tela u 12 probandov bol 639,4 ml/minúta. Približne 20 % podávanej dávky bolo nájdených v moči do 24 hodín. Množstvá vylučované v moči nasledovali v poradí monohydroxybendamustín > bendamustín > dihydroxybendamustín > oxidované metabolity > N-desmethylbendamustín. V žlči sa eliminujú predovšetkým polárne metabolity.

Poškodenie pečene

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

Poškodenie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min vrátane pacientov odkázaných na dialýzu neboli pozorované významnejšie rozdiely z hľadiska C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2B}$, distribučného objemu a klírensu oproti pacientom s normálnymi funkciami pečene a obličiek.

Staršie osoby

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie boli nasledovné: Histologické vyšetrenia u psov preukázali makroskopicky viditeľnú hyperémiu sliznice a krvácanie v gastrointestinálnom trakte. Mikroskopické vyšetrenia preukázali rozsiahle zmeny lymfatického tkaniva naznačujúce imunosupresiu a tubulárne zmeny obličiek a semenníka, ako aj atrofické, nekrotické zmeny epitelu prostaty.

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

Bendamustín vyvoláva chromozómové aberácie a je mutagénny *in-vivo* aj *in-vitro*. V dlhodobých štúdiách na samiciach myši je bendamustín karcinogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 2 roky.

Prášok sa má rekonštituovať okamžite po otvorení injekčnej liekovky.

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

Infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a nariedení bola preukázaná počas 3,5 hodiny pri 25 °C/60 % relatívnej vlhkosti alebo 1 deň pri 2 °C až 8 °C v polyetylénových vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob otvorenia/technika rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa musí liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky typu I 20 ml s brómbutylovou gumovou zátkou a plastickým hliníkovým otváracím viečkom.

Injekčné liekovky typu I 50 ml s brómbutylovou gumovou zátkou a plastickým hliníkovým otváracím viečkom.

20 ml injekčné liekovky obsahujú 25 mg bendamustíniumchloridu a dodávajú sa v baleniach po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek s ochranným plastovým viečkom (Onco-Safe) alebo bez viečka.

50 ml injekčné liekovky obsahujú 100 mg bendamustíniumchloridu a dodávajú sa v baleniach po 1 a 5 injekčných liekoviek s ochranným plastovým viečkom (Onco-Safe) alebo bez viečka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri manipulácii s Bendamustinom Sandoz sa treba vyhýbať vdýchnutiu, kontaktu s kožou alebo kontaktu so sliznicou (noste rukavice a ochranné odevy!). Kontaminované časti tela musia byť dôkladne umyté vodou a mydlom, oči sa musia umyť fyziologickým roztokom. Ak je to možné, odporúča sa pracovať na špeciálnych bezpečnostných pracovných stoloch (s laminárnym prúdením) s absorpčnou fóliou na jedno použitie nepriepustnou pre vodu. Tehotné pracovníčky musia byť z manipulácie s cytostatikami vylúčené.

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

1. Rekonštitúcia

Každú injekčnú liekovku Bendamustinu Sandoz obsahujúcu 25 mg bendamustíniumchloridu rekonštituujte v 10 ml vody na injekcie pretrepaním.

Každú injekčnú liekovku Bendamustinu Sandoz obsahujúcu 100 mg bendamustíniumchloridu rekonštituujte v 40 ml vody na injekcie pretrepaním.

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

2. Riedenie

Ihneď po získaní číreho roztoku (spravidla po 5 – 10 minútach) nariediť celú odporúčanú dávku Bendamustinu Sandoz okamžite 0,9 % w/v roztokom NaCl na získanie konečného objemu približne 500 ml.

Bendamustine Sandoz sa musí riediť 0,9 % w/v roztokom NaCl a žiadnym iným injekčným roztokom.

3. Spôsob podávania

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

Injekčné liekovky sú určené iba na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0145/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2017