

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levact, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka produktu Levact zawiera 25 mg chlorowodorku bendamustyny (*Bendamustinum hydrochloridum*).

Jedna fiolka produktu Levact zawiera 100 mg chlorowodorku bendamustyny.

1 ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodorku bendamustyny jeśli zastosowano się do wskazówek dotyczących rekonstytucji, opisanych w punkcie 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Biały, mikrokryształiczny proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) - leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levact należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6).

Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Wyjściowe upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczość hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ μ l lub 75 000/ μ l.

Przewlekła białaczka limfocytowa (monoterapia)

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2 cyklu; co 4 tygodnie.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia)

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie.

Szpiczak mnogi

Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 – 150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/μl lub 75 000/μl. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000 μl, a płytek krwi powyżej 100 000/μl.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje zazwyczaj po 3-5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku.

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku podawania leku przedstawiono w punkcie 6.6.

Niewydolność wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl).

Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl).

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

Dzieci

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem produktu Levact u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).

Żółtaczka.

Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l).

Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.

Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.

Szczepienie przeciw żółtej febrze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku.

W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio odpowiednio >4000/ μ l i >100 000/ μ l.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Pacjenci z neutropenią i(lub) limfopenią leczeni chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia. W trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)

Po wdrożeniu leczenia chlorowodorkiem bendamustyny u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosicielei HBV, u których konieczne jest leczenie chlorowodorkiem bendamustyny, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne

Notowano wystąpienie reakcji skórnych, takich jak: wysypka, toksyczne reakcje skórne oraz wysypki pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens–Johnson syndrome) oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), niekiedy zakończone zgonem. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których chlorowodorek bendamustyny podawano w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, i dlatego dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią mogą postępować, a ich ciężkość może się nasilać w trakcie dalszego leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać podawanie bendamustyny należy przerwać lub zakończyć. Jeśli występujące ciężkie reakcje skórne mają o prawdopodobny związek z podawaniem chlorowodoru bendamustyny leczenie należy przerwać.

Pacjenci z zaburzeniami pracy serca

W trakcie leczenia chlorowodorkiem bendamustyny należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG.

Nudności, wymioty

Można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych notowano przypadki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome) związane ze stosowaniem bendamustyny.. Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek i śmierci pacjenta. Środki zapobiegawcze, takie jak odpowiednie nawodnienie oraz wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu i kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburykaza). Podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopuryinolu odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Odczyny anafilaktyczne

Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu chlorowodoru bendamustyny obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomooanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U chorych, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, kortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpieniu ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia.

Antykoncepcja

Chlorowodorek bendamustyny jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem bendamustyny powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

Wynaczynienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia leku.

Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie kortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji.

Podczas podawania produktu Levact w skojarzeniu z lekami o działaniu mielosupresyjnym może dojść do nasilenia działania tego produktu i(lub) równocześnie stosowanych leków na szpik kostny. Każdy rodzaj leczenia wpływającego na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta lub zahamowanie czynności szpiku może nasilać toksyczność produktu Levact.

Jednoczesne stosowanie produktu Levact z cyklosporyną lub takrolimusem może spowodować nadmierne działanie immunosupresyjne obarczone ryzykiem wystąpienia zespołu limfoproliferacyjnego.

Leki cytostatyczne mogą powodować zmniejszenie zdolności wytwarzania przeciwciał po podaniu szczepionek zawierających żywy materiał wirusowy i zwiększenie ryzyka zakażeń prowadzących do śmierci. Ryzyko to jest większe u pacjentów, u których czynność układu odpornościowego jest upośledzona w związku chorobą podstawową.

Bendamustyna jest metabolizowana z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Istnieje, zatem możliwość interakcji z inhibitorami CYP1A2, takimi jak: fluwoksamina, cyprofloksacyna, acyklowir.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Levact u kobiet w ciąży. W badaniach nieklinicznych, chlorowoderek bendamustyny wykazywał działanie emrio-/fetoletalne, teratogenne i genotoksyczne (patrz punkt 5.3). Produkt Levact nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Matka powinna zostać poinformowana o istnieniu ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie produktem Levact jest konieczne w czasie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, powinna być poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka oraz pozostawać pod ścisłą opieką lekarską. Należy rozważyć konsultację genetyczną.

Kobiety w okresie rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji zarówno przed, jak i w trakcie leczenia produktem Levact.

Mężczyźni leczeni produktem Levact powinni unikać aktywności rozrodczej w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy doradzić pacjentowi pobranie i przechowanie nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wywołania przez produkt Levact nieodwracalnej bezpłodności.

Karmienie piersią

Nie ustalono czy bendamustyna przenika do mleka, dlatego produkt Levact jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia produktem Levact.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże w trakcie leczenia

odnotowano objawy takie jak: ataksja, neuropatia obwodowa oraz senność (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjenta, aby unikał wykonywania czynności takich jak prowadzenie samochodu czy obsługa maszyn, jeśli wystąpią u niego opisane objawy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych związanych z chlorowodorkiem bendamustyny.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)	zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>		posocznica	pierwotne atypowe zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK*, trombocytopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości NOK*		reakcja anafilaktyczna reakcja rzekomoanafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bezsennaść, zawroty głowy		senność, bezgłós	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa,	

					zespół antycholiner -giczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca		zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysiłek do osierdzia		tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze		ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zaburzenia czynności płuc			włóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej			krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego,	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łyśnienie, zaburzenia skórne NOK*		rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość		zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zanik miesiączki			bezpłodność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia</i>						niewydol

<i>nerek i dróg moczowych</i>						ność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia			niewydolność wielonarządowa	
Badania diagnostyczne	niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia				

*NOK – nieopisane w innej kategorii

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Stosunek CD4/CD8 może się zmniejszyć. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów.

U pacjentów z immunosupresją może się zwiększyć ryzyko zakażenia (np. np. **zakażenia** wirusem ospy wietrznej i półpaśca, **zakażenia wirusem cytomegalii, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci***).

Odnotowano pojedyncze przypadki martwicy, zespołu rozpadu guza oraz anafilaksji po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym.

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

4.9 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka produktu Levact wynosiła 280 mg/m². Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwinnymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m². Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoista odtrutka nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09

Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.

Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).

W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Wskazanie do zastosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej oparte jest na wynikach jednego badania otwartego, porównującego bendamustynę z chlorambucylem. W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu otwartym uczestniczyło 319, wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w stadium B lub C wg Bineta. Bendamustyna (BEN) w leczeniu pierwszego rzutu stosowana była w dawce 100 mg/m² dożylnie, w dniach 1. i 2.

Chlorambucyl (CLB) stosowany był w dawce 0,8 mg/kg w dniach 1. i 15. W obu porównywanych ramionach chorzy otrzymali 6 cykli leczenia. Pacjenci otrzymali allopuryinol w celu uniknięcia wystąpienia zespołu lizy guza.

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby była istotnie dłuższa u chorych leczonych bendamustyną w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (21,5 vs 8,3 miesiące, $p < 0,0001$ podczas ostatniej obserwacji). Przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie (nie osiągnięto mediany). Mediana czasu trwania remisji wyniosła 19 miesięcy po stosowaniu BEN i 6 miesięcy po leczeniu CLB ($p < 0,0001$). W ocenie bezpieczeństwa w obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono jakichkolwiek działań niepożądanych niespodziewanych pod względem charakterystyki i częstości występowania. Redukcję dawki w grupie BEN dokonano u 34% pacjentów. Leczenie przerwano u 3,9% pacjentów z powodu reakcji nadwrażliwości.

Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu

Wskazanie do stosowania bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu jest oparte jest na wynikach dwóch niekontrolowanych badań fazy II. W najważniejszym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu, chlorowodorek bendamustyny stosowano w monoterapii u 100 chorych na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu, z opornością na rytuksymab stosowany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wyniosła trzy. Mediana kursów

wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Po uprzednim leczeniu u chorych stwierdzono brak odpowiedzi na rytuksymab lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Chlorowodorek bendamustyny podawano dożylnie w dawce 120 mg/m² w dniach 1. i 2. w schemacie planowanym na co najmniej 6 cykli. Czas leczenia zależał od odpowiedzi (zaplanowano 6 cykli). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 75%, w tym 17% odpowiedzi całkowitych i 58% – częściowych. Mediana czasu trwania remisji wynosiła 40 tygodni. Tolerancja dawki oraz schematu leczenia bendamustyny była na ogół dobra.

Wskazanie jest również oparte na innym, prospektywnym, wielośrodkowym, otwartym badaniu z udziałem 77 pacjentów. Populacja badana była bardziej heterogenna i obejmowała chorych na chłoniaki niezziarnicze B-komórkowe o powolnym przebiegu lub po transformacji w postaci bardziej złośliwej, z opornością na rytuksymab podawany w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. Po uprzednim leczeniu rytuksymabem u chorych stwierdzono brak odpowiedzi lub progresję nowotworu w ciągu 6 miesięcy lub objawy niepożądane w trakcie leczenia rytuksymabem. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii lub terapii biologicznej wynosiła trzy. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioimmunoterapii z rytuksymabem wynosiła dwa. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76%, ze średnim czasem trwania remisji 5 miesięcy (29 [95% CI 22,1, 43,1] tygodni).

Szpiczak mnogi

W prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu uczestniczyło 131 chorych na zaawansowaną postać szpiczaka mnogiego (w stadium II z progresją lub w stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona). Leczenie pierwszej linii chlorowodorkiem bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem (BP) porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem (MP). Kwalifikacja chorego do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych ani obecność konkretnych schorzeń współistniejących nie odgrywała roli we włączaniu chorych do tego badania. Chlorowodorek bendamustyny podawano dożylnie w dawce 150 mg/m² w dniach 1. i 2., melfalan także podawano dożylnie w dawce 15 mg/m² w 1. dniu. Każdy z leków stosowano w skojarzeniu z prednizonem. Czas trwania leczenia zależny był od odpowiedzi, podano średnio 6,8 cykli bendamustyny i 8,7 cykli melfalanu.

U pacjentów leczonych według schematu BP stwierdzono istotnie dłuższą medianę czasu przeżycia bez progresji choroby niż u pacjentów leczonych według schematu MP (15 wobec 12 miesięcy, p=0,0566). Średni czas do niepowodzenia leczenia wynosił 14 miesięcy w grupie leczonej według schematu BP i 9 miesięcy w grupie leczonej według schematu MP. Czas trwania remisji wynosił 18 miesięcy po leczeniu schematem BP i 12 miesięcy po leczeniu schematem MP. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia (35 miesięcy w grupie BP vs. 33 miesięcy w grupie MP). Tolerancja leczenia w obu grupach była dobra i zgodna ze znanymi parametrami bezpieczeństwa stosowanych produktów leczniczych, przy znacząco częstszej redukcji dawki w grupie BP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2\beta}$ po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m² powierzchni ciała oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty.

Po podaniu 30-minutowego wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W warunkach stanu równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5.

Ponad 95% substancji występuje w postaci związanej z białkami osocza (przede wszystkim z albuminami).

Metabolizm

Pierwszym etapem metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy- i dihydroksybendamustyny. N-desmetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w

wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inna ważna droga metabolizmu bendamustyny obejmuje sprzężanie z glutationem.

W warunkach *in vitro* bendamustyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4.

Eliminacja

Średni całkowity klirens bendamustyny po podaniu leku 12 osobom dawki 120 mg/m² powierzchni ciała w 30 minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalano się z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano następująco według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim spolaryzowane metabolity.

Niewydolność wątroby

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z nieznaczną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

Niewydolność nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min, w tym pacjentów dializowanych, nie obserwowano istotnych różnic C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które stwierdzono w badaniach na zwierzętach po ekspozycji na dawki leku podobne do dawek stosowanych klinicznie, o potencjalnie istotnym znaczeniu dla stosowania klinicznego, były następujące:

w badaniach histologicznych na psach stwierdzono widoczne makroskopowo przekrwienie śluzówki i krwotoki w przewodzie pokarmowym. W badaniach mikroskopowych stwierdzono rozległe zmiany tkanki limfatycznej wskazujące na immunosupresję, zmiany cewkowe w obrębie nerek i jąder oraz zanikowe, martwicze zmiany nabłonka gruczołu krokowego.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że bendamustyna działa embriotoksycznie i teratogennie. Bendamustyna indukuje aberracje chromosomalne i wykazuje właściwości mutagenne w badaniach zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Długotrwałe badania na samicach myszy wykazały, że bendamustyna ma działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Należy dokonać rekonstrukcji proszku natychmiast po otwarciu fiolki.

Po rekonstrukcji koncentrat należy natychmiast rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu.

Koncentrat do infuzji:

Udowodniono stabilność fizykochemiczną produktu po rekonstrukcji i rozcieńczeniu przez 3,5 godz. w temperaturze 25°C i wilgotności względnej powietrza 60% oraz przez 2 dni w temperaturze 2°C - 8°C w polietylenowych workach.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli gotowy do użycia produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym tekturowym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozpuszczonego lub rozcieńczonego produktu leczniczego podano w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z brązowego szkła typu I o pojemności 25/26 ml lub 60 ml, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 25/ 26 ml zawiera 25 mg chlorowodoru bendamustyny i pakowana jest w pudełko tekturowe po 5 i 20 sztuk.

Fiolka o pojemności 60 ml zawiera 100 mg chlorowodoru bendamustyny i pakowana jest w pudełko tekturowe po 5 sztuk

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podczas przygotowywania produktu Levact należy unikać jego wdychania, kontaktu ze skórą i kontaktu z błonami śluzowymi (nosić rękawiczki i odzież ochronną!). Zanieczyszczone lekiem części ciała należy starannie umyć wodą z mydłem, oczy przemyć roztworem soli fizjologicznej. W miarę możliwości zaleca się pracę na specjalnie zabezpieczonym blacie (pod nawiewem laminarnym) przykrytym nieprzepuszczalną dla płynów, absorpcyjną, jednorazową folią. Personel w ciąży nie może zostać dopuszczony do kontaktu z cytostatykami.

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji, a następnie podać we wlewie dożylnym. Należy stosować techniki aseptyczne.

1. Rekonstrukcja

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu Levact zawierającej 25 mg chlorowodoru bendamustyny w 10 ml wody do wstrzykiwań przez wstrząsanie.

Rozpuścić zawartość każdej fiolki produktu Levact zawierającej 100 mg chlorowodoru bendamustyny w 40 ml wody do wstrzykiwań przez wytrząsanie.

Rozpuszczony koncentrat zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny w 1ml i ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu.

2. Rozcieńczanie

Bezpośrednio po uzyskaniu klarownego roztworu (na ogół po 5–10 minutach) rozcieńczyć całkowitą dawkę produktu Levact 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji do uzyskania ostatecznej objętości około 500 ml.

Produkt Levact można rozcieńczać wyłącznie 0,9% roztworem chlorku sodu. Nie wolno używać do tego celu jakiegokolwiek innego roztworu do wstrzykiwań.

3. Podanie

Produkt Levact podaje się we wlewie dożylnym przez 30–60 min.

Fiolka jest do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 Monachium
Niemcy
Telefon: +49 (0)89 45 44 01
Faks: +49 (0)89 45 44 13 29

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17316

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

03.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.11.2014

INFORMACJA O WERSJI DOKUMENTU

Charakterystyka Produktu Leczniczego złożona wraz ze zmianą IAin nr DE/H/1250/001/IAin/0025 będącą realizacją zaleceń Europejskiej Agencji Leków wobec informacji o leku dla substancji czynnej bendamustyna. Data złożenia 12.01.2017 r.