

## 1. IME ZDRAVILA

Bendamustin medac 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida (v obliki bendamustinijevega klorida monohidrata).

Ena viala vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida (v obliki bendamustinijevega klorida monohidrata).

Po rekonstituciji po navodilih v poglavju 6.6 vsebuje 1 ml koncentrata 2,5 mg bendamustinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
bel ali belkast prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje prvega izbora kronične limfatične levkemije (Binetov stadij B ali C) pri bolnikih, pri katerih kombinirano zdravljenje s fludarabinom ni primerno.

Kot monoterapija pri bolnikih z indolentnimi ne-Hodgkinovimi limfomi, pri katerih je med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma v 6 mesecih po njem, bolezen napredovala.

Prednostno zdravljenje multiplega mieloma (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III) v kombinaciji s prednizonom pri bolnikih, starejših od 65 let, ki niso primerni za avtogeno presaditev izvornih celic in imajo v času diagnoze klinično nevropatijo, ki izključuje uporabo shem zdravljenja s talidomidom ali bortezomibom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Monoterapija pri kronični limfatični levkemiji*

100 mg bendamustinijevega klorida na m<sup>2</sup> telesne površine prvi in drugi dan; vsake 4 tedne, do 6 -krat.

##### *Monoterapija pri indolentnih ne-Hodgkinovih limfomih, neodzivnih na rituksimab*

120 mg bendamustinijevega klorida na m<sup>2</sup> telesne površine prvi in drugi dan; vsake 3 tedne, najmanj 6 -krat.

##### *Multipli mielom*

120 – 150 mg bendamustinijevega klorida na m<sup>2</sup> telesne površine prvi in drugi dan, 60 mg prednizona na m<sup>2</sup> telesne površine i.v. ali peroralno od prvega do četrtega dneva; vsake 4 tedne, najmanj 3 -krat.

### *Jetna okvara*

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin v serumu < 1,2 mg/dl) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (bilirubin v serumu 1,2 - 3,0 mg/dl) se priporoča 30-odstotno zmanjšanje odmerka.

Podatki za bolnike s hudo okvaro jeter (vrednosti bilirubina v serumu > 3,0 mg/dl) niso na voljo (glejte poglavje 4.3).

### *Ledvična okvara*

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni veliko izkušenj.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila bendamustinijevem kloridom pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki ne zadoščajo za podajanje priporočil o odmerjanju.

### *Starejši bolniki*

Ni dokazov, da je pri starejših bolnikih potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Za intravensko infuzijo, ki traja 30–60 minut (glejte poglavje 6.6).

Infuzijo je treba dati pod nadzorom zdravnika, ki je usposobljen in izkušen v uporabi kemoterapevtikov.

Slabo delovanje kostnega mozga je povezano s povečanimi hematološkimi toksičnimi učinki, ki jih sproži kemoterapija. Zdravljenje se ne sme začeti, če se vrednosti levkocitov in/ali trombocitov zmanjšajo na < 3.000/μl oziroma < 75.000/μl (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje je treba prekiniti ali odložiti, če se vrednosti levkocitov in/ali trombocitov zmanjšajo na < 3.000/μl oziroma < 75.000/μl. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se vrednosti levkocitov povečajo na > 4.000/μl in vrednosti trombocitov na > 100.000/μl.

Število levkocitov in trombocitov je najmanjše po 14 – 20 dneh, z regeneracijo po 3 – 5 tednih. Med presledki brez zdravljenja se priporoča skrbno spremljanje krvne slike (glejte poglavje 4.4).

Pri nehematološki toksičnosti mora zmanjšanje odmerka temeljiti na najslabši stopnji CTC (merila za toksičnost) v prejšnjem ciklu. Pri toksičnosti stopnje CTC 3 se priporoča 50-odstotno zmanjšanje odmerka. Pri toksičnosti stopnje CTC 4 se priporoča prekinitve zdravljenja.

Če je pri bolniku treba spremeniti odmerek, je treba dati zmanjšani odmerek, izračunan posebej za posameznika, prvi in drugi dan zadevnega cikla zdravljenja.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- dojenje;
- huda okvara jeter (bilirubin v serumu > 3,0 mg/dl);
- zlatenica;
- huda supresija kostnega mozga in resne spremembe krvne slike (zmanjšanje vrednosti levkocitov na < 3.000/μl in/ali trombocitov na < 75.000/μl);
- velik kirurški poseg v 30 dneh pred začetkom zdravljenja;
- okužbe, predvsem tiste, ki vključujejo levkocitopenijo;

---

spc (SI) Bendamustin medac 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 04/2018

---

JAZMP-R/001-15.03.2020

- cepljenje proti rumeni mrzlici.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Mielosupresija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bendamustinijevim kloridom, se lahko pojavi mielosupresija. Pri mielosupresiji, povezani z zdravljenjem, je treba tedensko ali pogosteje spremljati koncentracije levkocitov, trombocitov, hemoglobina in nevtrofilcev. Pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja so priporočljive naslednje vrednosti parametrov: vrednosti levkocitov  $> 4.000/\mu\text{l}$  in/ali trombocitov  $> 100.000/\mu\text{l}$ .

##### Okužbe

Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile hude in smrtno nevarne okužbe, vključno z bakterijskimi (sepsa, pljučnica) in oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV). Zdravljenje z bendamustinijevim kloridom lahko povzroči podaljšano limfocitopenijo ( $< 600/\mu\text{l}$ ) in nizko število CD4-pozitivnih celic T (T-celice pomagalk) ( $< 200/\mu\text{l}$ ) za vsaj 7 - 9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in izčrpanje CD4-pozitivnih celic T je bolj izrazito, ko je bendamustin kombiniran z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom CD4-pozitivnih celic T so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe. V primeru nizkega števila celic CD4-pozitivnih T ( $< 200/\mu\text{l}$ ) je treba razmisliti o profilaksi za pljučnico, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Vsem bolnikom je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o morebitnih novih znakih okužbe, vključno s povišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi. Če obstajajo znaki (oportunističnih) okužb, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bendamustinijevim kloridom.

##### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli bendamustinjev klorid. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali smrtnega izida. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z bendamustinijevim kloridom testirati glede okužbe s HBV. Bolniki s pozitivnim testom na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolniki, pri katerih je test za okužbo s HBV pozitiven med zdravljenjem, se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za boleznijo jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih HBV, ki potrebujejo zdravljenje z bendamustinijevim kloridom, je treba skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV med zdravljenjem in nekaj mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

##### Kožne reakcije

Poročali so o številnih kožnih reakcijah, kot so izpuščaj, hude kožne reakcije in bulozni eksantem. Pri uporabi bendamustinijevega klorida so poročali o primerih Stevens–Johnsonovega sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), vključno z nekaj smrtnimi primeri. Zdravnik mora svetovati bolnikom glede znakov in simptomov teh reakcij in jim povedati, da naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo ti simptomi. Nekatere reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinjev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, tako da je natančna povezava negotova. Kadar se pojavijo kožne reakcije, so lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljevanjem zdravljenja lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, je treba zdravljenje z zdravilom Bendamustin medac prekiniti ali končati. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere domnevamo, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, je treba zdravljenje končati.

##### Bolezni srca

Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom je treba skrbno spremljati koncentracijo kalija v krvi pri bolnikih z boleznimi srca. Če je koncentracija  $\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ , je treba uvesti nadomeščanje kalija in opraviti meritev EKG. Poročali so o smrtnih primerih miokardnega infarkta in popuščanja srca pri

zdravljenju z bendamustinijevim hidrokloridom. Bolnike s sočasno boleznijo srca ali boleznijo srca v anamnezi je treba pozorno spremljati.

#### Navzea, bruhanje

Za simptomatsko zdravljenje navzee in bruhanja se lahko predpiše antiemetik.

#### Sindrom tumorske lize

Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih so poročali o sindromu tumorske lize (TLS – tumor lysis syndrome), povezane z zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom. Navadno se pojavi v 48 urah po prejemu prvega odmerka bendamustinijevega klorida, brez intervencije pa lahko povzroči akutno odpoved ledvic in smrt. Pred zdravljenjem je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, kot so zadostna hidriranost in skrbno spremljanje krvnih kemičnih parametrov, predvsem vrednosti kalija in sečne kisline, ter o uporabi učinkovin, ki znižujejo sečno kislino (alopurinola in rasburikaze). Ob sočasnem jemanju bendamustina in alopurinola so namreč poročali o nekaj primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize.

#### Anafilaksija

V kliničnih preskušanjih so bile reakcije na infundiranje bendamustinijevega klorida pogoste. Simptomi so navadno blagi ter vključujejo povišano telesno temperaturo, mrzlico, srbenje in izpuščaj. V redkih primerih so se pojavile hude anafilaktične in anafilaktoidne reakcije. Bolnike je treba po prvem ciklu zdravljenja povprašati o simptomih, ki kažejo na reakcije na infundiranje. Pri tistih, ki so imeli take reakcije, je treba pri nadaljnjih ciklih razmisliti o ukrepih za preprečevanje hudih reakcij, vključno z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Bolniki, ki so imeli reakcijo alergijske vrste tretje stopnje ali hujšo, navadno niso ponovno prejeli zdravila.

#### Kontracepcija

Bendamustinijev klorid je teratogen in mutagen.

Ženske med zdravljenjem ne smejo zanositi. Moški med zdravljenjem in do šest mesecev po njem ne smejo zaploditi otroka. Pred zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom naj se posvetujejo o shranitvi sperme zaradi morebitne trajne neplodnosti.

#### Ekstravazacija

Ekstravazalno injiciranje je treba takoj prekiniti. Iglo je treba odstraniti po kratki aspiraciji. Nato je treba prizadeto tkivo ohladiti in roko dvigniti. Dodatne oblike zdravljenja, kot je uporaba kortikosteroidov, nimajo jasnih koristi.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Kadar se zdravilo Bendamustin medac uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami, se učinek zdravila Bendamustin medac in/ali sočasno uporabljenih zdravil na kostni mozeg lahko poveča. Kakršno koli zdravljenje, ki zmanjša bolnikovo stanje zmogljivosti ali oslabi delovanje kostnega mozga, lahko poveča toksičnost zdravila Bendamustin medac.

Kombinacija zdravila Bendamustin medac in ciklosporina ali takrolimusa lahko povzroči čezmerno imunosupresijo s tveganjem limfoproliferacije.

Citostatiki lahko zmanjšajo tvorbo protiteles po cepljenju z živim virusom in povečajo tveganje okužbe, kar lahko povzroči smrt. To tveganje je večje pri bolnikih, ki že imajo oslabiljen imunski sistem zaradi osnovne bolezni.

Presnova bendamustina vključuje izoencim 1A2 citokroma P450 (CYP) (glejte poglavje 5.2). Zato obstaja možnost medsebojnega delovanja z zaviralci CYP1A2, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir in cimetidin.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi zdravila Bendamustin medac pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Zdravila Bendamustin medac se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Mater je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z zdravilom Bendamustin medac med nosečnostjo nujno potrebno ali če ženska zanosi med zdravljenjem, je treba bolnico obvestiti o tveganjih za nerojenega otroka in jo skrbno spremljati. Treba je razmisliti o možnosti genetskega svetovanja.

#### Plodnost

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo pred zdravljenjem z zdravilom Bendamustin medac in med njim uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

Moškim, ki se zdravijo z Bendamustin medac, se odsvetuje, da bi med zdravljenjem in še šest mesecev po njem zaplodili otroka. Pred zdravljenjem se jim priporoča posvet o shranitvi sperme zaradi možnosti trajne neplodnosti, ki jo lahko povzroči zdravilo Bendamustin medac

#### Dojenje

Ni znano, ali se bendamustin izloča v materino mleko, zato je zdravilo Bendamustin medac kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Med zdravljenjem z zdravilom Bendamustin medac je treba prenehati dojiti.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bendamustinijev klorid ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom poročali o ataksiji, periferni nevropatiji in somnolenci (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu teh simptomov ne opravljajo morebitno nevarnih opravil, kot sta vožnja in upravljanje strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki bendamustinijevega klorida so hematološki neželeni učinki (levkocitopenija, trombocitopenija), dermatološka toksičnost (alergijske reakcije), konstitucionalni simptomi (povišana telesna temperatura) in prebavni simptomi (navzea, bruhanje).

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V spodnji preglednici so predstavljeni podatki, pridobljeni z bendamustinijevim kloridom.

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1.000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000</b>	<b>Zelo redki &lt; 1/10.000</b>	<b>Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz</b>
----------------------------------	--------------------------------	---	--	---	-------------------------------------	---

spc (SI) Bendamustin medac 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 04/2018

JAZMP-R/001-15.03.2020

						<b>razpoložljivi podatki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba n. p. o., vključno s oportunistični mi okužbami (npr. herpesom zostrom, citomegalovirusom, hepatitisom B)		pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jirovecii</i>	sepsa	primarna atipična pljučnica	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		sindrom tumorske lize	mielodislastični sindrom, akutna mieloidna levkemija			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija n. p. o., trombocitopenija, limfopenija	krvavitev, anemija, nevtropenija	pancitopenija	odpoved kostnega mozga	hemoliza	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost n. p. o.		anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija	anafilaktični šok	
Bolezni živčevja	glavobol	nespečnost, omotica		somnolenca, afonija	disgevzija, parestezija, periferna senzorična nevropatija, antiholinergični sindrom, nevrološke motnje, ataksija, encefalitis	
Srčne bolezni		motnja srca, kot so palpitacije, angina pectoris in aritmija	perikardni izliv, miokardni infarkt, popuščanje srca		tahikardija	atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija		akutna odpoved obtočil	flebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna disfunkcija			pljučna fibroza	pnevmonitis, pljučna alveolarna hemoragija
Bolezni	navzea,	diareja,			hemoragičen	

spc (SI) Bendamustin medac 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 04/2018

JAZMP-R/001-15.03.2020

prebavil	bruhanje	zaprto, stomatitis			i ezofagitis, krvavitev v prebavilih	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		alopecija, kožne motnje n. p. o., urtikarija		eritem, dermatitis, pruritus, makulopapul ozni izpuščaj, hiperhidroza		Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*
Bolezni sečil						ledvična odpoved
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja			neplodnost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje sluznice, utrujenost, pireksija	bolečina, mrzlica, dehidracija, anoreksija			odpoved več organov	
Preiskave	zmanjšanje vrednosti hemoglobina, povečanje vrednosti kreatinina, povečanje vrednosti sečnine	povečanje vrednosti AST, ALT, alkalne fosfataze, bilirubina; hipokaliemija				

n. p. o. = ni posebej opredeljeno  
(\* = kombinirano terapijo z rituksimabom)

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Obstajajo posamezna poročila o nekrozi po nenamerni ekstravaskularni uporabi zdravila, o sindromu tumorske lize in anafilaksiji.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z alkilirajočimi učinkovinami (vključno z bendamustinom), se tveganje za mielodisplastični sindrom in akutne mieloidne levkemije poveča. Sekundarna novotvorba se lahko razvije več let po koncu kemoterapije.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Po 30-minutnem infundiranju bendamustinijevega klorida enkrat na vsake tri tedne je bil največji tolerirani odmerek 280 mg/m<sup>2</sup>. Pojavili so se srčni dogodki stopnje CTC 2, ki so skladni z ishemičnimi spremembami EKG in omejujejo odmerek.

V poznejši študiji s 30-minutnim infundiranjem bendamustinijevega klorida prvi in drugi dan vsake tri tedne so ugotovili, da je največji tolerirani odmerek 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksični učinek za omejitev odmerka je bila trombocitopenija četrte stopnje. Pri tem režimu toksični učinki na srce niso omejevali odmerka.

#### *Protiukrepi*

Specifičnega protisredstva ni. Kot učinkovit protiukrep za nadzor hematoloških neželenih učinkov se lahko opravijo presaditev kostnega mozga in transfuzije (trombociti, koncentrirani eritrociti) ali uvede dajanje hematoloških rastnih faktorjev.

Bendamustinijev klorid in njegovi presnovki se lahko v majhni meri odstranijo z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AA09

Bendamustinijev klorid je alkilirajoča protitumorska učinkovina z edinstvenim delovanjem. Antineoplastični in citocidni učinki bendamustinijevega klorida temeljijo predvsem na medsebojnem povezovanju enojnih in dvojnih verig DNK z alkilacijo. Posledično so okvarjene matrične funkcije DNK ter sinteza in reparacija DNK. Protitumorski učinek bendamustinijevega klorida je bil prikazan v številnih študijah *in vitro* pri različnih humanih tumorskih celičnih linijah (rak dojke, nedrobnocelični in drobnocelični pljučni rak, karcinom jajčnika in različne vrste levkemije) ter *in vivo* v različnih eksperimentalnih tumorskih modelih mišjega, podganjega in humanega izvora (melanom, rak dojke, sarkom, limfom, levkemija in drobnocelični pljučni rak).

Bendamustinijev klorid je pri humanih tumorskih celičnih linijah pokazal profil delovanja, drugačen od drugih alkilirajočih učinkovin. Učinkovina ni pokazala nobene ali zelo majhno navzkrižno odpornost pri humanih tumorskih celičnih linijah z različnimi mehanizmi odpornosti, kar lahko vsaj deloma pripišemo bolj persistentni interakciji z DNK. Poleg tega se je v kliničnih študijah pokazalo, da ni popolne navzkrižne odpornosti bendamustina z antraciklini, alkilirajočimi učinkovinami ali rituksimabom. Vendar pa je število ocenjenih bolnikov majhno.



### *Kronična limfatična levkemija*

Indikacijo za uporabo pri kronični limfocitni levkemiji podpira ena odprta študija, ki je primerjala bendamustin s klorambucilom. V prospektivno, multicentrično, randomizirano študijo je bilo vključenih 319 predhodno nezdravljenih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo z Binetovim stadijem B ali C, ki so potrebovali zdravljenje. Zdravljenje prvega izbora z bendamustinijevim kloridom 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi in drugi dan (BEN) so primerjali z zdravljenjem s klorambucilom 0,8 mg/kg prvi in petnajsti dan (CLB); obe skupini za šest ciklov. Za preprečevanje sindroma tumorske lize so bolniki prejemali alopurinol.

Bolniki v skupini BEN so imeli pomembno daljše mediano preživetje brez napredovanja kot bolniki v skupini CLB (21,5 v primerjavi z 8,3 meseca,  $p < 0,0001$  pri zadnjem sledenju). Razlika v skupnem preživetju ni bila statistično pomembna (mediana ni bila dosežena). Mediana trajanja remisije je bila 19 mesecev v skupini BEN in 6 mesecev v skupini CLB ( $p < 0,0001$ ). Ocena varnosti pri obeh skupinah ni pokazala nobenih nepričakovanih neželenih učinkov v smislu narave in pogostosti. Odmerek BEN so zmanjšali pri 34 % bolnikov. Zdravljenje z BEN se je prekinilo pri 3,9 % bolnikov zaradi alergijskih reakcij.

### *Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi*

Indikacija za indolentne ne-Hodgkinove limfome temelji na dveh nenadzorovanih preskušanjih druge faze. V ključni, prospektivni, multicentrični odprti študiji so 100 bolnikov z indolentnimi ne-Hodgkinovimi limfomi celic B, odpornimi proti monoterapiji ali kombiniranemu zdravljenju z rituksimabom, zdravili s samostojnim bendamustinom (BEN). Bolniki so predhodno prejeli mediano treh ciklov kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana števila predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Pri teh bolnikih ni bilo odziva ali pa je bolezen napredovala v šestih mesecih po zdravljenju z rituksimabom. Odmerek BEN je bil 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi in drugi dan, načrtovan za vsaj šest ciklov. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva (načrtovanih je bilo šest ciklov). Celokupni delež odziva je bil 75 %, vključno s 17-odstotnim popolnim (CR in CRu) in 58-odstotnim delnim odzivom, kot ga je ocenila neodvisna pregledovalna komisija. Mediana trajanja remisije je bila 40 tednov. V tem odmerku in časovnem razporedu so bolniki BEN na splošno dobro prenašali.

Indikacijo nadalje podpira še ena prospektivna, multicentrična, odprta študija, v katero je bilo vključenih 77 bolnikov. Populacija bolnikov z indolentnim ali spremenjenim ne-Hodgkinovim limfomom celic B je bila v tej raziskavi bolj heterogena. Šlo je za bolnike, odporne proti monoterapiji ali kombiniranemu zdravljenju z rituksimabom, ki se niso odzvali na zdravljenje, je njihova bolezen v šestih mesecih napredovala ali so imeli neželeno reakcijo na rituksimab. Bolniki so predhodno prejeli mediano treh ciklov kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Celokupni delež odziva v študiji je bil 76 % in mediana trajanja odziva 5 mesecev (29 [95 % IZ 22,1; 43,1] tednov).

### *Multipli mielom*

V prospektivno, multicentrično, randomizirano, odprto študijo je bilo vključenih 131 bolnikov z napredovalim multiplim mielomom (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III). Zdravljenje prvega izbora z bendamustinijevim kloridom v kombinaciji s prednizonom (BP) so primerjali z zdravljenjem z melfalanom in prednizonom (MP). Odmerek je bil bendamustinijev klorid 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi in drugi dan ali melfalan 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi dan, oba v kombinaciji s prednizonom. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva, njegovo povprečje pa je bilo 6,8 cikla v skupini z BP in 8,7 cikla v skupini z MP.

Bolniki, ki so se zdravili z BP, so imeli daljšo mediano preživetja brez napredovanja bolezni kot bolniki, ki so se zdravili z MP (15 [95 % IZ 12–21] v primerjavi z 12 meseci [95 % IZ 10–14]) ( $p = 0,0566$ ). Mediana časa do neuspeha zdravljenja je bila 14 mesecev pri zdravljenju z BP in 9 mesecev pri MP. Trajanje remisije je bilo 18 mesecev pri zdravljenju z BP in 12 mesecev pri MP. Razlika v skupnem preživetju ni bila pomembna (35 mesecev pri BP v primerjavi s 33 meseci pri MP).

Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom obeh zdravil, pri čemer je bilo v skupini z BP pomembno več zmanjšanj odmerka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Razpolovni čas izločanja  $t_{1/2B}$  po 30-minutnem i.v. infundiranju odmerka 120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine pri 12 preskušancih je bil 28,2 minute.

Po 30-minutnem i.v. infundiranju je bil osrednji volumen porazdelitve 19,3 l. Pri pogojih v stanju dinamičnega ravnovesja po i.v. bolusnem injiciranju je bil volumen porazdelitve 15,8–20,5 l.

Več kot 95 % učinkovine se veže na beljakovine v plazmi (predvsem albumin).

### Biotransformacija

Glavna pot izločanja bendamustina je hidroliza na monohidroksi- in dihidroksi-bendamustin. Tvorba N-desmetil-bendamustina in gama-hidroksi-bendamustina s presnovo v jetrih vključuje izoenzim 1A2 citokroma P450 (CYP). Druga glavna presnovna pot bendamustina vključuje konjugacijo z glutationom.

*In vitro* bendamustin ne zavira CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4.

### Izločanje

Srednji celokupni očistek po 30-minutnem i.v. infundiranju 120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine je bil pri 12 preskušancih 639,4 ml/min. Približno 20 % danega odmerka se je izločilo z urinom v 24 urah. Količine, izločene z urinom, so bile v naslednjem vrstnem redu: monohidroksi-bendamustin > bendamustin > dihidroksi-bendamustin > oksidirani presnovek > N-desmetil-bendamustin. Z žolčem se izločajo predvsem polarni (konjugirani) presnovki.

### Okvara jeter

Pri bolnikih s 30- do 70-odstotno tumorsko infestacijo jeter in blago jetrno okvaro (koncentracija serumskega bilirubina < 1,2 mg/dl) se farmakokinetične lastnosti niso spremenile. Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , volumen porazdelitve in očistek niso bili pomembno različni. AUC in celokupni telesni očistek bendamustina sta obratno sorazmerna z bilirubinom v serumu.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min, vključno z bolniki, odvisnimi od dialize, niso opazili pomembne razlike pri  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , volumnu porazdelitve in očistku v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic in jeter.

### Starejši preskušanci

V farmakokinetične študije so bili vključeni bolniki, stari do 84 let. Višja starost ne vpliva na farmakokinetiko bendamustina.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so bili naslednji:

Histološke preiskave pri psih so pokazale makroskopsko vidno hiperemijo sluznice in krvavitev v prebavilih. Mikroskopske raziskave so pokazale obširne spremembe limfatičnega tkiva, kar kaže imunosupresijo in tubularne spremembe v ledvicah in modih, ter atrofične, nekrotične spremembe epitelijske prostate.

Študije na živalih so pokazale, da je bendamustin embriotoksičen in teratogen.

Bendamustin povzroča aberacije kromosomov ter je mutagen *in vivo* in *in vitro*. V dolgotrajnih študijah pri mišjih samicah je bil bendamustin kancerogen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti

#### Raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji in redčenju se je kemijska in fizikalna stabilnost dokazala za 3,5 ure pri 25 °C in 60-odstotni relativni vlažnosti ter za dva dni pri 2 °C do 8 °C v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Vendar se je navadno ne sme shranjevati dlje od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina rekonstituirana/razredčena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

25 ml viala iz rumenorjavega stekla vrste I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko.

50 ml viala iz rumenorjavega stekla vrste I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko.

25 ml viala vsebujejo 25 mg bendamustinijevega klorida ter so na voljo v pakiranjih po 1, 5 in 10 enot.

50 ml viala vsebujejo 100 mg bendamustinijevega klorida ter so na voljo v pakiranjih po 1 in 5 enot.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pri ravnanju z bendamustinijevim kloridom je treba preprečiti inhalacijo in stik s kožo ali sluznicami (nosimo rokavice in zaščitna oblačila). Kontaminirane dele telesa je treba temeljito sprati z vodo in milom, oči pa s fiziološko raztopino. Če je mogoče, se priporoča priprava zdravila na posebnih

varnostnih delovnih mizah (z laminarnim tokom), pokritih z vpojno folijo za enkratno uporabo, neprepustno za tekočine. Nosečnice ne smejo delati s citostatiki.

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in intravensko infundirati. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

### 1. Rekonstitucija

Prašek je treba rekonstituirati takoj po odprtju viala.

Vsako vialo zdravila Bendamustin medac, ki vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida, s stresanjem rekonstituirajte v 10 ml vode za injekcije.

Vsako vialo zdravila Bendamustin medac, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida, s stresanjem rekonstituirajte v 40 ml vode za injekcije.

Rekonstituirani koncentrat je bistra, brezbarvna raztopina, 1 ml pa vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida.

### 2. Razredčitev

Ko nastane bistra raztopina (navadno po 5 – 10 minutah), skupni priporočeni odmerek zdravila Bendamustin medac takoj razredčite z 0,9-odstotno raztopino NaCl, da dobite končno prostornino približno 500 ml.

Zdravilo Bendamustin medac se sme razredčiti samo z 0,9-odstotno raztopino NaCl in nobeno drugo raztopino za injiciranje.

### 3. Uporaba

Raztopina se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja 30 – 60 minut.

Viale so samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02232/001-005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26.9.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 3.8.2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15.3.2020

---

spc (SI) Bendamustin medac 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 04/2018

---

JAZMP-R/001-15.03.2020