

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bendamustin Accord 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje bendamustinijev klorid monohidrat, ki ustreza 25 mg bendamustinijevega klorida.

Ena 1-mililitrska viala vsebuje bendamustinijev klorid monohidrat, ki ustreza 25 mg bendamustinijevega klorida.

Ena 4-mililitrska viala vsebuje bendamustinijev klorid monohidrat, ki ustreza 100 mg bendamustinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra brezbarvna do rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Kot monoterapija indolentnih ne-Hodgkinovih limfomov pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma 6 mesecev po njem.

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 avtologno presaditev izvornih celic in imajo v času diagnoze klinično nevropatijo, ki izključuje uporabo 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 vsaj 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 vsaj 3-krat.

### Jetrna okvara

Na osnovi farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z blago jetrno okvaro (bilirubin v serumu < 1,2 mg/dl) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (bilirubin v serumu 1,2–3,0 mg/dl) je priporočeno 30-odstotno zmanjšanje odmerka.

Podatkov za bolnike s hudo jetrno okvaro (vrednosti bilirubina v serumu > 3,0 mg/dl) ni na razpolago (glejte poglavje 4.3).

### Ledvična okvara

Na osnovi farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Izkušnje pri bolnikih s hudo ledvično okvaro so omejene.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bendamustinijevega klorida pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki ne zadoščajo za dajanje priporočil o odmerjanju.

### Starejši bolniki

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

### Način uporabe

Za intravensko infundiranje v 30–60 minutah (glejte poglavje 6.6).

Infuzija se daje samo pod nadzorom usposobljenega zdravnika, izkušenega pri uporabi kemoterapevtikov.

Slabo delovanje kostnega mozga je povezano s povečano hematološko toksičnostjo, ki jo povzroča kemoterapija. Zdravljenja ne smemo začeti, če se vrednosti levkocitov zmanjšajo na < 3.000/μl in/ali vrednosti trombocitov zmanjšajo na < 75.000/μl (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje prekinemo ali prestavimo, če se vrednosti levkocitov zmanjšajo na < 3.000/μl in/ali vrednosti trombocitov zmanjšajo na < 75.000/μl. Zdravljenje lahko nadaljujemo, ko se vrednosti levkocitov povečajo na > 4.000/μl, trombocitov pa na > 100.000/μl.

Najmanjše število levkocitov in trombocitov se doseže 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 prekinitev zdravljenja.

Če je pri bolniku potrebna sprememba odmerka, moramo dati zmanjšani odmerek, izračunan glede na posameznika, prvi in drugi dan zadevnega cikla zdravljenja.

Za navodila glede 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 jetrna okvara (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 manj kot 30 dni pred začetkom zdravljenja;
- okužbe, predvsem tiste, ki vključujejo levkocitopenijo;
- 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, moramo vsaj enkrat na teden spremljati koncentracije levkocitov, trombocitov, hemoglobina in nevtrofilcev. Pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja so priporočene naslednje vrednosti parametrov: vrednosti levkocitov > 4.000/ $\mu$ l in/ali trombocitov > 100.000/ $\mu$ 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). Po uporabi bendamustina (v glavnem v kombinaciji z rituksimabom ali obinutuzumabom) so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s smrtnimi primeri. Zdravljenje z bendamustinijevim kloridom lahko povzroči podaljšano limfocitopenijo (< 600/ $\mu$ l) in nizko število pozitivnih celic T CD4 (celice T pomagalk) (< 200/ $\mu$ l) za vsaj 7–9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in zmanjšanje števila pozitivnih celic T CD4 sta izrazitejša, ko se bendamustin uporablja v kombinaciji z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom pozitivnih celic T so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe. V primeru nizkega števila celic CD4-pozitivnih T (< 200  $\mu$ 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 se pojavijo znaki (oportunističnih) okužb, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bendamustinijevim kloridom.

Pri diferencialni diagnozi bolnikov z novimi ali poslabšanimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi znaki ali simptomi je treba upoštevati verjetnost PML. Če obstaja sum na PML, je treba opraviti ustrezne diagnostične ocene, zdravljenje pa prekiniti, dokler se PML ne izključi.

### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli bendamustinijev 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 bolezni 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) in 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 bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, zato natančna povezava ni gotova. Kadar se pojavijo kožne reakcije, so lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljnjim zdravljenjem lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, moramo zdravljenje z bendamustinom prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere obstaja sum, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, moramo zdravljenje prekiniti.

### Srčne motnje

Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom moramo pri bolnikih s srčnimi motnjami skrbno spremljati koncentracijo kalija v krvi. Če je koncentracija  $K^+ < 3,5$  mEq/l, moramo uvesti nadomeščanje kalija in opraviti meritev EKG.

Pri zdravljenju z bendamustinijevim kloridom so poročali o primerih miokardnega infarkta in srčnega popuščanja s smrtnim izidom. Bolnike s sočasno srčno boleznijo ali srčno boleznijo v anamnezi je treba skrbno spremljati.

### Navzea, bruhanje

Za simptomatično 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 bendamustinom. Navadno se pojavi v 48 urah po prejemu prvega odmerka bendamustina, brez intervencije pa lahko povzroči akutno ledvično odpoved in smrt. Pred zdravljenjem je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, kot so zadostna hidriranost, skrbno spremljanje krvnih kemičnih parametrov, predvsem vrednosti kalija ter sečne kisline, ter o uporabi učinkovin, ki znižujejo sečno kislino (alopurinola in rasburikaze). Ob sočasnem jemanju bendamustina in alopurinola so poročali o nekaj primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize.

### Anafilaksa

V kliničnih preskušanjih so bile pogoste reakcije na infundiranje bendamustinijevega klorida. Simptomi so navadno blagi in vključujejo zvišano telesno temperaturo, mrzlico, srbenje in izpuščaj. V redkih primerih sta se pojavili huda anafilaktična in anafilaktoidna reakcija. Bolnike moramo po prvem ciklu zdravljenja povprašati o simptomih, ki kažejo na reakcije na infundiranje. Pri tistih, ki so imeli tovrstne reakcije, moramo pri nadaljnjih ciklih razmisliti o ukrepih za preprečevanje hudih reakcij, vključno z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Bolnikov, ki so imeli reakcijo alergijske vrste tretje stopnje ali hujšo, zdravljenju navadno niso ponovno izpostavili.

### Kontracepcija

Bendamustinijev klorid je teratogen in mutagen.

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

### Ekstravazacija

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

### Nemelanomski rak kože

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje, ki je vključevalo bendamustin, opazili povečano tveganje za nastanek nemelanomskega raka kože (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom). Za vse bolnike, zlasti za tiste z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka, se priporoča redne preglede kože.

### Redčenje

Zdravilo Bendamustin Accord je treba pred uporabo ustrezno razredčiti. Koncentracija bendamustina v zdravilu Bendamustin Accord se razlikuje od koncentracij v drugih zdravilih z bendamustinom (za nadaljnja navodila glede redčenja glejte poglavje 6.6).

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

Študije medsebojnega delovanja *in vivo* niso bile izvedene.

Kadar se bendamustin uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami, se učinek bendamustina 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 bendamustina.

Kombinacija bendamustina in ciklosporina ali takrolimusa lahko povzroči čezmerno imunosupresijo s tveganjem limfoproliferacije.

Citostatiki lahko zmanjšajo tvorbo protiteles po cepljenju z živim virusom in povečajo tveganje za okužbe, kar lahko povzroči smrt. Tveganje je povečano pri bolnikih z obstoječo imunosupresijo 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 ali cimetidin.

##### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

##### Nosečnost

O uporabi bendamustina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Bendamustina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Mater je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z bendamustinom 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 genetskem svetovanju.

##### Plodnost

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

Moškim, ki se zdravijo z bendamustinom, se priporoča, da med zdravljenjem in do šest mesecev po njegovi prekinitvi ne zaplodijo otroka. Pred zdravljenjem se jim priporoča posvet o shranjevanju sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti, ki jo lahko povzroči zdravljenje z bendamustinom.

##### Dojenje

Ni znano, ali bendamustin prehaja v materino mleko, zato je bendamustin kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z bendamustinom je treba prenehati z dojenjem.

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

Zdravilo Bendamustin Accord ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med zdravljenjem z zdravilom Bendamustin Accord so poročali o ataksiji, periferni nevropatiji in

somnolenci (glejte poglavje 4.8). Bolnikom moramo svetovati, naj se ob pojavu teh simptomov izogibajo morebitno nevarnim opravilom, kot sta vožnja in upravljanje s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki bendamustinijevega klorida so hematološki neželeni učinki (levkopenija, trombopenija), dermatološke toksičnosti (alergijske reakcije), konstitucionalni simptomi (zvišana telesna temperatura) in gastrointestinalni simptomi (navzea, bruhanje).

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

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba n. p. o.*; vključno z oportunistično okužbo (npr. herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis 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	mielodisplastični sindrom, akutna mieloidna levkemija			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija n. p. o.*, trombocitopenija, limfocitopenija	krvavitev, anemija, nevtropenija	pancitopenija	odpoved kostnega mozga	hemoliza	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost n. p. o.*		anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija	anafilaktični šok	
Bolezni živčevja	glavobol	insomnija, omotica		somnolenca, afonija	disgevzija, parestezija, periferna senzorična nevropatija, antiholinergični sindrom, nevrološke motnje, ataksija, encefalitis	
Srčne bolezni		srčna disfunkcija, kot so palpitacije, angina pectoris, aritmija	perikardni izliv, miokardni infarkt, srčno popuščanje		tahikardija	atrijska fibrilacija

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija		akutni cirkulatorni kolaps	flebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna disfunkcija			pljučna fibroza	pnevmonitis, pljučna, alveolarna hemoragija
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	diareja, obstipacija, stomatitis			hemoragični ezofagitis, krvavitev v prebavilih	
Bolezni kože in podkožja		alopecija, kožne motnje n. p. o.*, urtikarija		eritem, dermatitis, pruritus, makulopapulozni izpuščaji, hiperhidroza		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja			neplodnost	
Bolezni sečil						ledvična odpoved
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						jetrna odpoved
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, povečanje vrednosti ALT, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, povečanje vrednosti				

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		bilirubina; hipokaliemija				

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

#### Opis izbranih neželenih učinkov

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

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 enkratnem 30-minutnem infundiranju bendamustina vsake tri tedne je bil največji toleriran odmerek 280 mg/m<sup>2</sup>. Pojavili so se srčni dogodki stopnje CTC 2, ki so skladni z ishemičnimi spremembami EKG in zahtevajo omejitev odmerka.

V poznejši študiji s 30-minutnim infundiranjem bendamustina prvi in drugi dan vsake tri tedne so ugotovili, da je največji tolerirani odmerek 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksičnost za omejitev odmerka je bila trombocitopenija četrte stopnje. Pri tem režimu srčna toksičnost ni povzročila omejitve odmerka.

#### Protiukrepi

Specifičnega antidota ni. Kot učinkovit protiukrep za nadzor hematoloških neželenih učinkov se lahko opravijo presaditev kostnega mozga in transfuzije (trombocitov, koncentriranih eritrocitov) 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 antitumorska učinkovina z edinstvenim delovanjem. Antineoplastični in citocidni učinek bendamustinijevega klorida temelji predvsem na medsebojnem povezovanju enojnih in dvojnih verig DNK z alkilacijo. Posledično je okvarjena funkcija matriksa DNK ter sinteza in reparacija DNK. Protitumorski učinek bendamustinijevega klorida je bil prikazan v številnih *in vitro* študijah pri različnih humanih tumorskih celičnih linijah (rak dojke, nedrobnocelični in drobnocelični pljučni rak, karcinom jajčnika in različni tipi levkemije) in *in vivo* v različnih eksperimentalnih tumorskih modelih tumorjev 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, ki je drugačen od drugih alkilirajočih učinkovin. Učinkovina ni pokazala nobene ali zelo majhno navzkrižno rezistenco pri humanih tumorskih celičnih linijah z različnimi mehanizmi rezistence vsaj deloma zaradi primerljivo persistentne interakcije DNK. Poleg tega se je v kliničnih študijah pokazalo, da ni popolne navzkrižne rezistence bendamustina z antraciklini, alkilirajočimi učinkovinami ali rituksimabom. Vendar pa je število ocenjenih bolnikov majhno.

#### Kronična limfatična levkemija

Indikacijo za uporabo pri kronični limfatični 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 limfatično 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 prejeli alopurinol. Bolniki v skupini BEN so imeli pomembno daljše srednje preživetje brez napredovanja bolezni kot bolniki v skupini CLB (21,5 v primerjavi z 8,3 meseci,  $p < 0,0001$  pri zadnjem sledenju). Razlika v celokupnem preživetju ni bila statistično pomembna (mediana ni bila dosežena). Srednje trajanje remisije je bilo devetnajst mesecev v skupini BEN in šest mesecev v skupini CLB ( $p < 0,0001$ ). Ocena varnosti pri obeh skupinah ni pokazala nobenih nepričakovanih neželenih učinkov glede njihove narave in pogostosti. Odmerek BEN se je zmanjšal pri 34 % bolnikov. Zdravljenje z BEN pa se je prekinilo pri 3,9 % bolnikov zaradi alergijskih reakcij.

#### Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi

Indikacija za indolentne ne-Hodgkinove limfome temelji na dveh nenadzorovanih preskušanih 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 v povprečju tri cikle kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Srednje število predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bilo 2. Pri teh bolnikih ni bilo odziva ali pa je bolezen napredovala v šestih mesecih po zdravljenju z rituksimabom. Načrtovani odmerek BEN je bil 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. prvi in drugi dan, vsaj šest ciklov. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva (načrtovanih je bilo šest ciklov). Skupni delež odgovorov je bil 75-odstotni, vključno s 17-odstotnim popolnim (CR in CRu) in 58-odstotnim delnim odgovorom, kot ga je ocenila neodvisna pregledovalna komisija. Srednje trajanje remisije je bilo 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 v tej raziskavi je bila bolj heterogena in je vključevala bolnike z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom ali ne-Hodgkinovim limfomom s spremenjenimi celicami B, odpornimi na monoterapijo ali kombinirano zdravljenje z rituksimabom. Ti bolniki niso

odgovorili na zdravljenje ali pa je prišlo do napredovanja bolezni v šestih mesecih ali pa so imeli neželjeno reakcijo na predhodno zdravljenje z rituksimabom. Bolniki v tej študiji so predhodno prejeli v povprečju tri vrste kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Skupni odziv v študiji pa je bil 76-odstoten in mediana trajanja odziva pet mesecev (29 [95 % CI, 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). Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj odmerka v skupini z BP. Bolniki so prejeli naslednje odmerke: 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, vsakega v kombinaciji s prednizonom. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva, njegovo povprečje pa je bilo 6,8 ciklov v skupini z BP in 8,7 ciklov v skupini z MP.

Bolniki, ki so se zdravili z BP, so imeli daljše srednje preživetje brez napredovanja bolezni kot bolniki, ki so se zdravili z MP (15 [95 % CI, 12–21] mesecev v primerjavi z 12 [95 % CI, 10–14] meseci) ( $p = 0,0566$ ). Srednji čas do neuspeha zdravljenja je bil 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 celokupnem preživetju ni bila pomembno različna (35 mesecev pri BP v primerjavi s 33 meseci pri MP). Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj odmerka v skupini z BP.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

Razpolovni čas izločanja  $t_{1/2B}$  po 30-minutnem i.v. infundiranju 120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine pri dvanajstih 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 plazemske proteine (primarno albumin).

### Biotransformacija

Glavna pot očistka 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 pot presnove bendamustina vključuje konjugacijo z glutationom.

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

### Izločanje

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

### Jetрна okvara

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. Glede na  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , volumen porazdelitve in očistek ni bilo pomembnih razlik v primerjavi z bolniki z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem. AUC in skupni telesni očistek bendamustina sta obratnosorazmerna z bilirubinom v serumu.

### Ledvična okvara

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

### 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**

Neželene reakcije, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile podobne kliničnim ravnelem izpostavljenosti in so bile morda povezane s klinično uporabo, so bile naslednje:

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

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

butilhidroksitoluen (E 321)

makrogol

### **6.2 Inkompatibilnost**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### Po odprtju vial

Kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri 2–8 °C. Po odprtju lahko zdravilo hranite največ 28 dni pri 2–8 °C.

### Raztopina za infundiranje

Po redčenju je kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 3,5 ure pri 25 °C in dva dni pri 2–8 °C v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo.

Uporabnik je odgovoren za zmanjšanje tveganja za kontaminacijo večodmerne vial med odvzemanjem vsakega odmerka. Datum in čas odvzeta prvega odmerka zabeležite na nalepki vial. Raztopine zdravila med posameznimi uporabami ne mešajte z vodo za injekcije ali katerim koli vehiklom in večodmerno vialo vrnite v prostor s priporočenimi pogoji shranjevanja pri 2–8 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1-mililitrska viala (volumen vial 2 ml): viala iz rjavega stekla s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko ter rdečim flip-off plastičnim zamaškom. Viale obdaja zaščitni ovoj.

4-mililitrska viala (volumen vial 6 ml): viala iz rjavega stekla s klorobutilnim gumijastim zamaškom in rdečo aluminijasto zaporko ter belim flip-off plastičnim zamaškom. Viale obdaja zaščitni ovoj.

Eno pakiranje vsebuje 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Pri ravnanju z zdravilom Bendamustin Accord se moramo izogibati inhalaciji, stiku s kožo ali stiku s sluznicami (nosimo rokavice in zaščitna oblačila!). Kontaminirane dele telesa moramo temeljito sprati z vodo in milom, oči pa s fiziološko raztopino. Če je mogoče, se priporoča, da zdravilo pripravljamo na posebnih varnostnih delovnih mizah (z laminarnim pretokom), pokritih z vpojno folijo za enkratno uporabo, neprepustno za tekočine. Nosečnice ne smejo ravnati s citotoksiki.

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in nato intravensko infundirati. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

### 1. Redčenje

Iz vial zdravila Bendamustin Accord 25 mg/ml aseptično izvlecite volumen, ki je potreben za zahtevan odmerek. Skupni priporočeni odmerek zdravila Bendamustin Accord 25 mg/ml razredčite z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da pridobite končni skupni volumen približno 500 ml.

**Pri redčenju zdravila upoštevajte, da je koncentracija (25 mg/ml) bendamustina v zdravilu Bendamustin Accord višja kot pri običajnih koncentratih bendamustina, ki nastanejo pri rekonstituciji zdravil, ki vsebujejo prašek bendamustina.**

Zdravilo Bendamustin Accord 25 mg/ml moramo razredčiti le z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino NaCl in nobeno drugo raztopino za injiciranje.

Pri redčenju v skladu s priporočili nastane bistra brezbarvna do rumena raztopina praktično brez vidnih delcev.

Zdravilo je treba pred uporabo pregledati. Vidni delci v raztopini ali razbarvanje raztopine so znak kvarjenja. Pokvarjenega zdravila ne smete uporabiti.

### 2. Uporaba

Raztopina se daje s 30- do 60-minutnim intravenskim infundiranjem.

Viale so namenjene večkratni uporabi.

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

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

H/16/02194/006-009

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

Datum prve odobritve: 22. 7. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 11. 2023