

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida če se rekonstituira skladno s poglavjem 6.6.

Ena viala vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida.

Ena viala vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do umazano bel liofiliziran 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.

Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi kot monoterapija pri bolnikih, ki jim je bolezen napredovala med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma do 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 avtogeno presaditev izvornih celic in imajo v času diagnoze klinično nevropatijo, ki izključuje uporabo zdravljenja s talidomidom ali bortezomibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Previdnostni ukrepi pri uporabi

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 in/ali trombocitov zmanjšajo na $< 3.000 /\mu\text{l}$ oziroma $< 75.000 /\mu\text{l}$ (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje

Monoterapija pri kronični limfatični levkemiji

100 mg bendamustinijevega klorida na m² telesne površine prvi in drugi dan; vsake 4 tedne.

Monoterapija pri indolentnih ne-Hodgkinovih limfomih, neodzivnih na rituksimab

120 mg bendamustinijevega klorida na m² telesne površine prvi in drugi dan; vsake 3 tedne.

Multipli mielom

120-150 mg bendamustinijevega klorida na m² telesne površine prvi in drugi dan, 60 mg prednizona na m² telesne površine i.v. ali peroralno od prvega do četrtega dneva; vsake 4 tedne.

Zdravljenje prekinemo ali preložimo, če se vrednosti levkocitov in/ali trombocitov zmanjšajo na < 3.000 /μl oziroma < 75.000 /μl. Zdravljenje lahko nadaljujemo, ko se vrednosti levkocitov zvišajo 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 v prejšnjem ciklu. Pri toksičnosti stopnje CTC 3 se priporoča 50 % zmanjšanje odmerka. Pri toksičnosti stopnje CTC 4 se priporoča prekinitve zdravljenja.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

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 % zmanjšanje odmerka.

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

Bolniki z ledvično okvaro

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.

Pediatrični bolniki

Z zdravilom Bendamustin Actavis ni izkušenj pri otrocih in mladostnikih.

Starejši bolniki

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

Način uporabe

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje morate rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in nato uporabiti za intravensko infuzijo.

Za navodila za rekonstitucijo, redčenje in dajanje zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno 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 se priporočajo naslednji parametri: vrednosti levkocitov > 4.000/μl in/ali trombocitov > 100.000/μl.

Okužbe

Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile hude in smrtno nevarne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VVZ) in citomegalovirus (CMV). Bolniki z nevtropenijo in/ali limfopenijo so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za okužbe. Pri bolnikih 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.

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 izpuščaji, toksične kožne reakcije in bulozni eksantem. Pri uporabi bendamustinijevega klorida so poročali o primerih Stevens–Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN), vključno z nekaj smrtnimi primeri. Nekatere reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, tako da je natančna povezava nezanesljiva. 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 zdravilom Bendamustin Actavis prestopiti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere domnevamo, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, moramo zdravljenje prekiniti.

Bolniki s srčnimi motnjami

Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom moramo skrbno spremljati koncentracijo kalija v krvi. Če je koncentracija kalija < 3,5 mEq/l, moramo uvesti nadomeščanje kalija in opraviti meritev EKG.

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 bendamustinijevim kloridom. Navadno se pojavi v 48 urah po prejemu prvega odmerka bendamustinijevega klorida, brez intervencije pa lahko povzroči akutno ledvično odpoved 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.

Anafilaksa

V kliničnih preskušanjih so bile pogoste reakcije na infundiranje bendamustinijevega klorida. Simptomi so navadno blagi in vključujejo povišano 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 bolnikih, 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli.

Kadar se bendamustinijev klorid uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami, se učinek bendamustinijevega klorida 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 bendamustinijevega klorida.

Kombinacija bendamustinijevega klorida 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. 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 in cimetidin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi bendamustinijevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Bendamustin Actavis se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Mater je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z bendamustinijevim kloridom med nosečnostjo nujno potrebno ali če ženska zanosi med zdravljenjem, je treba bolnico obvestiti o tveganjih za nerojenega otroka in jo skrbno spremljati. Potrebno je razmisliti o genetskem svetovanju.

Dojenje

Ni znano, ali bendamustin prehaja v materino mleko, zato je zdravilo Bendamustin Actavis kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z zdravilom Bendamustin Actavis je potrebno prenehati z dojenjem.

Plodnost

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

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Bendamustin Actavis, 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 zdravilo Bendamustin Actavis.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa so med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom poročali o ataksiji, periferni nevropatiji in somnolenci (glejte poglavje 4.8). Bolnike moramo poučiti, naj se ob pojavu teh simptomov izogibajo morebitno nevarnim opravilom, kot sta vožnja in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Pregleden seznam neželenih učinkov

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

Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), občasni ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), zelo redki ($< 1/10,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	okužba NPO*, oportunistična okužba (vključno s herpesom zostrom, citomegalovirusom, hepatitisom B)
	Občasni	pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	Redki	sepsa
	Zelo redki	primarna, atipična pljučnica
Benigne, maligne in	Pogosti	sindrom tumorske lize

neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Občasni	mielodisplastični sindrom, akutna mieloidna levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	levkopenija NPO*, trombocitopenija
	Pogosti	krvavitev, anaemija, nevtropenija
	Občasni	pancitopenija
	Redki	odpoved kostnega mozga
	Zelo redki	hemoliza
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost NOS*
	Redki	anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
	Zelo redki	anafilaktični šok
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	insomnija, omotica
	Redki	somnolenca, afonija
	Zelo redki	disgevizija, parestezija, periferna senzorična nevropatija, antiholinergični sindrom, nevrološke motnje, ataksija, encefalitis
Srčne bolezni	Pogosti	srčna disfunkcija, kot so palpitacije, angina pektoris, aritmija
	Občasni	perikardni izliv
	Zelo redki	tahikardija, miokardni infarkt, srčna odpoved
	Neznana	atrijska fibrilacija
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija, hipertenzija
	Redki	akutni cirkulatorni kolaps
	Zelo redki	flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	pljučna disfunkcija
	Zelo redki	pljučna fibroza
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea, bruhanje
	Pogosti	diareja, zaprtje, stomatitis
	Zelo redki	hemoragični ezofagitis, krvavitev v prebavilih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznani	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	alopecija, kožne motnje NPO*
	Redki	eritem, dermatitis, pruritus, makulozno-papulozni izpuščaj, hiperhidroza
	Neznana	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni sečil	Neznana	ledvična odpoved
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	amenoreja
	Zelo redki	neplodnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	vnetje sluznice, utrujenost, pireksija
	Pogosti	bolečina, mrzlica, dehidracija, anoreksija
	Zelo redki	odpoved več organov
Preiskave	Zelo pogosti	znižane vrednosti hemoglobina, zvišanje kreatinina, zvišanje vrednosti sečnine
	Pogosti	zvišanje AST, zvišanje ALT, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje bilirubina, hipokaliemija

NPO = ni posebej opredeljeno

Opis posameznih neželenih učinkov

Razmerje CD4/CD8 se lahko zmanjša. Opazili so zmanjšano število limfocitov. Pri bolnikih z imunosupresijo se lahko poveča tveganje okužbe (npr. s herpes zoster, CMV, PJP).

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po enkratnem 30-minutnem infundiranju bendamustinijevaga klorida vsake tri tedne, je bil največji toleriran odmerek 280 mg/m². 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 bendamustinijevaga klorida prvi in drugi dan, vsake tri tedne, so ugotovili, da je največji tolerirani odmerek 180 mg/m². 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 (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, alkilirajoči citostatiki, oznaka ATC: L01AA09

Bendamustinijev klorid je alkilirajoča antitumorska učinkovina z edinstvenim delovanjem. Antineoplastični in citocidni učinki bendamustinijevaga klorida temeljijo predvsem na medsebojnem povezovanju enojnih in dvojnih verig DNK z alkilacijo. Posledično je okvarjena funkcija matriksa DNK ter sinteza in reparacija DNK. Protitumorski učinek bendamustinijevaga 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 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/m² 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 kot bolniki v skupini CLB (21,5 v primerjavi z 8,3 meseci, $p < 0,0001$ pri zadnjem sledenju). Razlika pri skupnem preživetju ni bila statistično pomembna (mediana ni bila dosežena). Srednje trajanje remisije je bila devetnajst mesecev v skupini BEN in šest mesecev v skupini CLB ($p < ,0001$). 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 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 v povprečju tri linije 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/m² 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 %, vključno s 17 % popolnim (CR in CRu) in 58 % 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 z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom ali ne-Hodgkinovim limfomom s spremenjenimi celicami B, je bila v tej raziskavi bolj heterogena, šlo je za bolnike odporne na monoterapijo ali kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ki niso odgovorili na zdravljenje ali pa je prišlo do napredovanja bolezni v šestih mesecih ter za bolnike z neželeno reakcijo na rituksimab. 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 % 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). Na vključevanje v preskušanje nista

vplivali niti primernost za transplantacijo niti prisotnost posebnih sočasnih bolezni. Odmerek je bil bendamustinijev klorid 150 mg/m² i.v. prvi in drugi dan ali melfalan 15 mg/m² i.v. prvi dan, vsak 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 daljšo 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 $t_{1/2\beta}$ po 30-minutnem infundiranju i.v. 120 mg/m² telesne površine pri dvanajstih preskušancih je bil 28,2 minute.

Po 30-minutnem infundiranju i.v. je bil srednji 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 izoencim 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 ali CYP 3A4.

Izločanje

Srednji skupni očistek po 30-minutnem intravenskem infundiranju 120 mg/m² 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 presnovki > N-desmetil-bendamustin. Polarni (konjugirani) presnovki se primarno izločajo z žolčem.

Jetрна okvara

Pri bolnikih s 30- do 70 % tumorsko infestacijo jeter in blago jetrno okvaro (koncentracija serumskega bilirubina < 1,2 mg/dl) se farmakokinetične lastnosti niso spremenile. Pri bolnikih z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen porazdelitve in očistek niso bili pomembno različni. 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 pri živalih pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile podobne kliničnim ravšem in so bile morda povezane s klinično uporabo, so bile naslednje:

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

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

Pred odprtjem: 2 leti

Rekonstituirani koncentrat

Prašek je potrebno rekonstituirati takoj po odprtju vial.

Rekonstituiran koncentrat je treba takoj razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida (glej poglavje 6.6).

Raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji in redčenju je kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 3,5 ure pri temperaturi 25°C, 60 % relativni vlažnosti in normalnih svetlobnih pogojih ter 2 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo, v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega vidika moramo raztopino porabiti takoj. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Le ta navadno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprto zdravilo: To zdravilo ne potrebuje nobenih posebnih pogojev za shranjevanje.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega ali razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

26 ml ali 60 ml rumenkasto rjave steklene viale tipa I, z gumjastim zamaškom tipa I (bromobutil) in aluminijasto zaporko s polipropilenskim diskom. <Viale so v zaščitnem ovoju>

26 ml-viale vsebujejo 25 mg bendamustinijevega klorida in so na voljo v pakiranjih po 1, 5, 10 in 20 vial.

60 ml- viale vsebujejo 100 mg bendamustinijevega klorida in so na voljo v pakiranjih po 1 in 5 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z zdravilom Bendamustin Actavis 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 tokom), pokritih z vpojno folijo, neprepustno za tekočine. Noseče zdravstvene delavke ne smejo delati s citostatiki.

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

1. Rekonstitucija

Vsako vialo zdravila Bendamustin Actavis, ki vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida s pretresanjem rekonstituiramo v 10 ml vode za injekcije.

Vsako vialo zdravila Bendamustin Actavis, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida s pretresanjem rekonstituiramo v 40 ml vode za injekcije.

En ml rekonstituiranega koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida in je bistra, brezbarvna raztopina.

2. Redčenje

Ko nastane bistra raztopina (navadno po 5 - 10 minutah), skupni priporočeni odmerek zdravila Bendamustin Actavis takoj razredčimo z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, da dobimo končno prostornino približno 500 ml.

Zdravilo Bendamustin Actavis moramo razredčiti le z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida in nobeno drugo raztopino za injiciranje.

3. Uporaba

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

Viale so namenjene samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete uporabiti, če opazite vidne znake kvarjenja ali poškodbe vial. Po rekonstituciji in redčenju je zdravilo potrebno pregledati s prostim očesom, da se prepričate, da ne vsebuje delcev in da ni spremenilo barve. Uporabite lahko le bistro raztopino brez delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 -78
220 Hafnarfjörður

Islandija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02196/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.8.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.3.2017