

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Levact 2,5 mg/ml prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida.

Ena viala vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida.

1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida, če se rekonstituira skladno s poglavjem 6.6. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
bel, mikrokristalni prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje prvega izbora kronične limfatične levkemije (Binetov stadij B ali C) pri bolnikih, pri katerih s fludarabinom kombinirana kemoterapija ni primerna.

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 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

#### 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.

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-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).

### 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.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bendamustinijevega klorida pri otrocih še nista bili dokazani. Za določitev priporočenega odmerjanja trenutno razpoložljivi podatki niso dovolj.

### Starejši bolniki

Ni dokazov, da je pri starejših bolnikih potrebno prilagajanje odmerka (glejte tudi 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 < 3000/μl in/ali vrednosti trombocitov zmanjšajo na < 75000/μl (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje prekinemo ali prestavimo, če se vrednosti levkocitov zmanjšajo na < 3000/μl in/ali vrednosti trombocitov zmanjšajo na < 75000/μl. Zdravljenje lahko nadaljujemo, ko se vrednosti levkocitov povečajo na > 4000/μl, trombocitov pa na > 100000/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 prekinitve 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 rekonstitucije 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).

Ikterus.

Huda supresija kostnega mozga in resne spremembe krvne slike (zmanjšanje vrednosti levkocitov na < 3000/μl in/ali trombocitov na < 75000/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 > 4000/μl in/ali trombocitov > 100000/μl.

### Okužbe

Pri uporabi bendamustinijevega klorida so se pojavile hude in smrtno nevarne okužbe, vključno z bakterijskimi (sepsa in pljučnica) in z 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 celic/ $\mu$ l) in nizko število pozitivnih celic T CD4 (T-celice pomagalk) (< 200 celic/ $\mu$ l) za vsaj 7-9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in izčrpavanje pozitivnih celic T CD4 je bolj izrazito, ko je bendamustin kombiniran z rituksimabom. Bolniki z limfopenijo in nizkim številom pozitivnih T CD4 celic so po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom dovzetnejši za (oportunistične) okužbe. V primeru nizkega števila CD4-pozitivnih celic 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. Premisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z bendamustinijevim kloridom, če se pojavijo znaki (oportunistične) okužbe.

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. Pri bolnikih s pozitivnim testom na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih je test za okužbo s HBV pozitiven med zdravljenjem, je pred začetkom zdravljenja nujen posvet 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), toksične epidermalne nekrolize (TEN) in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), 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. Nekatero reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, zato je natančna povezava negotova. 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 Levact prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere domnevamo, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, moramo zdravljenje prekiniti.

#### Srčne bolezni

Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom moramo pri bolnikih s srčnimi boleznimi 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 smrtnih primerih miokardnega infarkta in srčnega popuščanja. Bolnike s srčno boleznijo ali bolnike, ki so imeli v preteklosti srčno bolezen, 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), povezanim z zdravljenjem z zdravilom Levact. Navadno se pojavi v 48 urah po prejemu prvega odmerka zdravila Levact, 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 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, 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, navadno niso ponovno izpostavili zdravljenju.

#### 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 (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom). Za vse bolnike, zlasti za tiste z dejavniki tveganja za nastanek kožnega raka, se priporoča redne preglede kože.

#### 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 zdravilo Levact uporablja v kombinaciji z drugimi mielosupresivnimi učinkovinami, se učinek zdravila Levact 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 Levact.

Kombinacija zdravila Levact 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 izoenzim 1A2 (CYP) citokroma P450 (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 zdravila Levact pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Zdravila Levact se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Mater je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z zdravilom Levact 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 zdravilom Levact in med njim uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Levact, 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 Levact.

#### Dojenje

Ni znano, ali se bendamustin izloča v materino mleko, zato je zdravilo Levact kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z zdravilom Levact je treba prenehati z dojenjem.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Levact ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem z zdravilom Levact 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 strojev.

### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki bendamustinijevega klorida so hematološki neželeni učinki (levkocitopenija, trombocitopenija), dermatološke toksičnosti (alergijske reakcije), konstitucionalni simptomi (povišana 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	levkocitopenija n. p. o.*, trombocitopenija, limfopenija	krvavitev, anemija, nevtropenija	pancitopenija	odpoved kostnega mozga	hemoliza	

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)
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
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, makulozno-papulozni izpuščaj, hiperhidroza		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**
Bolezni sečil						ledvična odpoved
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja			neplodnost	

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)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						odpoved jeter
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 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 zdravila Levact 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 zdravila Levact 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 (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 bendamustinijevega klorida temeljijo predvsem na medsebojnem povezovanju enojnih in dvojnih verig DNK z alkilacijo. Posledično so okvarjene funkcija matriksa DNK ter sinteza in reparacija DNK. Protitumorski učinek bendamustinijevega klorida je bil prikazan v številnih *in vitro* študijah na 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/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 daljšo mediano preživetja 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). Mediana trajanja remisije je bila devetnajst mesecev v skupini BEN in šest mesecev v skupini CLB ( $p < 0,0001$ ). Ocena varnosti pri nobeni od obeh skupin ni pokazala nobenih nepričakovanih neželenih učinkov glede njihove narave in pogostosti. Odmerek v skupini BEN se je zmanjšal pri 34 % bolnikov. Zdravljenje v skupini 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 mediano tri linije 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. 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 odzivov je bil 75-odstotni, 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 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 se niso odzvali na zdravljenje ali pa je prišlo do napredovanja bolezni v šestih mesecih ter za bolnike z neželjeno reakcijo na rituksimab. Bolniki v tej študiji so predhodno prejeli mediano tri cikle kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Skupni odziv v študiji je bil 76-odstoten z mediano 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 zmanjšanje odmerka v skupini z BP. 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, 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 mediano preživetja 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) ( $p = 0,0566$ ). 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 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 zmanjšanje odmerka v skupini z BP.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

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

Po 30-minutnem infundiranju i.v. 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 beljakovine (primarno albumin).

### Biotransformacija

Glavna pot očistka bendamustina je hidroliza na monohidroksi- in dihidroksibendamustin. Tvorba N-desmetilbendamustina in gama-hidroksibendamustina s presnovo v jetrih vključuje izoencim 1A2 (CYP) citokroma P450. 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/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: monohidroksibendamustin > bendamustin > dihidroksibendamustin > oksidirani presnovek > N-desmetilbendamustin. Polarni (konjugirani) presnovki se primarno izločajo z žolčem.

### Jetrna 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. V primerjavi z bolniki z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , 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

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 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, 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 samcih je bil bendamustin kancerogen.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol (E421).

### 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 leta

Prašek je treba rekonstituirati takoj po odprtju vial.

Rekonstituirani koncentrat je treba takoj razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida.

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 dva dni pri 2 °C do 8 °C v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino porabiti takoj. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz rjavega stekla tipa I po 25/26 ml ali 60 ml z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Pri ravnanju z zdravilom Levact 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 za enkratno uporabo, neprepustno za tekočine. Nosečnice ne smejo ravnati 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**

Eno vialo zdravila Levact, ki vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida s pretresanjem rekonstituiramo v 10 ml vode za injekcije.

Eno vialo zdravila Levact, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida s pretresanjem rekonstituiramo v 40 ml vode za injekcije.

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

### **2. Redčenje**

Ko nastane bistra raztopina (navadno po 5–10 minutah), skupni priporočeni odmerek zdravila Levact takoj razredčimo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino NaCl, da dobimo končno prostornino približno 500 ml.

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

### **3. Uporaba**

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

Viale so namenjene samo enkratni uporabi.

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

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

Astellas Pharma GmbH  
Ridlerstraße 57  
80339 München  
Nemčija

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

H/11/00909/001–004

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

Datum prve odobritve: 23. 11. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 02. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.12.2020