

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg:

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

100 mg:

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

1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida (v obliki bendamustinijevega klorida monohidrata), če se rekonstituirata 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 do belkast prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje prve izbire 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, pri katerih je med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma do 6 mesecev po njem, bolezen napredovala.

Prednostno zdravljenje multiplega mieloma (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III) v kombinaciji s prednizonom pri bolnikih, starejših od 65 let, ki niso primerni za presaditev avtolognih matičnih 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 priporočljivo 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. Izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je malo.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost bendamustinijevega klorida pri otrocih še nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, niso dovolj za določitev priporočil o odmerjanju.

#### *Starejši bolniki*

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

#### Način uporabe

Za 30- do 60-minutno intravensko infundiranje (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/ $\mu$ l oziroma < 75.000/ $\mu$ l (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje je treba prekiniti ali prestaviti, če se vrednosti levkocitov in/ali trombocitov zmanjšajo na < 3.000/ $\mu$ l oziroma < 75.000/ $\mu$ l. Zdravljenje lahko nadaljujemo, ko se vrednosti levkocitov povečajo na > 4.000/ $\mu$ l, trombocitov pa na > 100.000/ $\mu$ l.

Najmanjše število levkocitov in trombocitov se doseže po 14 – 20 dneh z regeneracijo po 3 – 5 tednih. Med presledki brez zdravljenja je priporočljivo 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 je priporočljivo 50-odstotno zmanjšanje odmerka. Pri toksičnosti stopnje CTC 4 je priporočljiva 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).
- Zlatenica.
- Huda supresija kostnega mozga in hude spremembe krvne slike (zmanjšanje vrednosti levkocitov na < 3.000/ $\mu$ l in/ali trombocitov na < 75.000/ $\mu$ l).
- 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. Če pride do mielosupresije, povezane z zdravljenjem, moramo vsaj enkrat na teden spremljati koncentracije levkocitov, trombocitov, hemoglobina in nevtrofilcev. Pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja so priporočljivi naslednji parametri: vrednosti levkocitov > 4000/ $\mu$ l in/ali trombocitov > 100000/ $\mu$ l.

##### *Okužbe*

Pri zdravljenju z bendamustinijevim kloridom so se pojavile resne in smrtne okužbe, vključno z bakterijskimi (sepsa, pljučnica) in oportunističnimi okužbami, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varičela 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 zmanjšano število celic CD4-pozitivnih T (celic T-pomagalk) (< 200/ $\mu$ l) za vsaj od 7 do 9 mesecev po zaključku zdravljenja. Limfocitopenija in izčrpavanje celic CD4-pozitivnih T sta bolj izrazita, ko se bendamustin kombinira z rituksimabom. Bolniki, ki imajo po zdravljenju z bendamustinijevim kloridom limfopenijo in majhno število celic CD4-pozitivnih T, so bolj dovzetni 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). Vse bolnike je treba ves čas zdravljenja spremljati glede respiratornih znakov in simptomov. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poročajo o novih znakih okužbe, vključno z zvišano telesno temperaturo ali respiratornimi simptomi. Če obstajajo 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.

##### *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.

##### *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. Nekateri primeri so se končali z akutno odpovedjo jeter ali s smrtnim izidom. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z bendamustinijevim kloridom testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih pozitivnih na test hepatitisa B (vključno s tistimi z aktivno boleznijo), in pri bolnikih, ki imajo test hepatitisa B pozitiven med zdravljenjem se je potrebno pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za boleznijo jeter in zdravljenje hepatitisa B. Prenašalce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z bendamustinijevim kloridom, je treba med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne HBV okužbe, nato pa še 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 (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS), nekateri od teh so bili smrtni. 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, tako da natančna

povezava ni gotova. Kadar se pojavijo kožne reakcije, so le-te lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljnjim zdravljenjem lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, moramo zdravljenje z bendamustinijevim kloridom prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, pri katerih sumimo na povezavo z bendamustinijevim kloridom, 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 dati dodatek kalija in opraviti meritev EKG.

Pri zdravljenju z bendamustinijevim kloridom so poročali o smrtnih primerih miokardnega infarkta in srčnega popuščanja. Bolnike s sočasnimi ali preteklimi srčnimi boleznimi 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 - tumour lysis syndrome*), povezanem 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 hidracija, skrbno spremljanje krvnih kemičnih parametrov, predvsem vrednosti kalija in sečne kisline, ter uporaba hipoureimičnih učinkovin (alopurinol in razburikaza). 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, zdravljenju navadno niso ponovno izpostavili.

#### *Kontracepcija*

Bendamustinijev klorid je teratogen in mutagen.

Ženske med zdravljenjem ne smejo zanositi. Moški med zdravljenjem in še do šest mesecev po njem ne smejo spočeti otroka. Pred zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom naj se posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti 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 Bendamustin Mylan uporablja v kombinaciji z mielosupresivnimi učinkovinami, se učinek zdravila Bendamustin Mylan in/ali sočasno uporabljenih zdravil na kostni mozeg lahko poveča. Kakršno koli zdravljenje, ki zmanjša bolnikovo stanje zmogljivosti ali oslabi delovanje kostnega mozga, lahko poveča toksičnost zdravila Bendamustin Mylan.

Kombinacija zdravila Bendamustin Mylan 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 nastanek okužbe, kar lahko povzroči smrt. Tveganje je povečano pri bolnikih z obstoječo imunosupresijo zaradi osnovne bolezni.

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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

##### Nosečnost

O uporabi zdravila Bendamustin Mylan pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V predkliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Zdravila Bendamustin Mylan se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Mater je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z zdravilom Bendamustin Mylan 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 Bendamustin Mylan in med njim uporabljati učinkovite metode kontracepcije.

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Bendamustin Mylan, se priporoča, da med zdravljenjem in še 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 zdravilom Bendamustin Mylan.

##### Dojenje

Ni znano, ali se bendamustin izloča v materino mleko, zato je uporaba zdravila Bendamustin Mylan kontraindicirana med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z zdravilom Bendamustin Mylan je treba prenehati z dojenjem.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bendamustinijev klorid ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom 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 pri uporabi bendamustinijevega klorida so hematološki neželeni učinki (levkopenija, trombopenija), dermatološke toksičnosti (alergijske reakcije), konstitucionalni simptomi (povišana telesna temperatura) in gastrointestinalni simptomi (navzea, bruhanje).

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

Preglednica 1: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih 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, limfopenija	krvavitev, anemija, nevtropenija	pancitopenija	odpoved kostnega mozga	hemoliza	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost n.p.o.*		anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija	anafilaktični šok	
Bolezni živčevja	glavobol	insomnija, omotica		somnolencija, 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 izpuščaji, hiperhidroza		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja			neplodnost	
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				
Bolezni sečil						odpoved ledvic

n. p. o. = ni posebej opredeljeno

(\*=kombinirano zdravljenje z rituksimabom)

#### Opis izbranih neželenih učinkov

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

Tveganje za mielodisplastični sindrom in akutno mieloidno levkemijo je povečano pri bolnikih, zdravljenih z alkilirajočimi učinkovinami (vključno z bendamustinom). Sekundarna malignost se lahko razvije nekaj let po prekinitvi 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](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

V študiji, ki je sledila, s 30-minutnim infundiranjem bendamustinijevega klorida prvi in drugi dan vsake tri tedne so ugotovili, da je največji tolerirani odmerek 180 mg/m<sup>2</sup>. 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 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 učinki bendamustinijevega 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 bendamustinijevega klorida je bil prikazan v številnih *in vitro* študijah pri različnih humanih tumorskih celičnih linijah (rak dojke, nedrobnocelični in drobnocelični pljučni rak, karcinom jajčnikov in različni tipi levkemije) in *in vivo* v različnih eksperimentalnih tumorskih modelih, s tumorji 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*

Indikacija za uporabo pri kronični limfatični levkemiji podpira ena odprta študija, ki je primerjala



bendamustin (BEN) s klorambucilom (CLB). 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 prve izbire 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 imajo pomembno daljšo mediano preživetja brez napredovanja kot bolniki v skupini CLB (21,5 meseca v primerjavi z 8,3 meseci,  $p < 0,0001$  pri zadnjem sledenju). Razlika pri celokupnem preživetju ni bila statistično pomembna (mediana ni bila dosežena). Mediana trajanja remisije je devetnajst mesecev v skupini BEN in šest mesecev v skupini CLB ( $p < 0,0001$ ). Ocena varnosti v obeh skupinah zdravljenja ni pokazala nobenih nepričakovanih neželenih učinkov glede njihove narave in pogostosti. Odmerek BEN je bil zmanjšan pri 34 % bolnikov. Zdravljenje z BEN pa je bilo prekinjeno pri 3,9 % bolnikov zaradi alergijskih reakcij.

#### *Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi*

Indikacija za indolentne ne-Hodgkinove limfome temelji na dveh nenadzorovanih preskušanjih faze II. 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 prejeli mediano tri predhodne cikle kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediano 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). Celokupni delež odzivov je bil 75-odstotni, vključno s 17-odstotnim popolnim (CR in CRu) in 58-odstotnim delnim deležem odzivov, kot jih je ocenila neodvisna pregledovalna komisija. Mediana trajanja remisije je bila 40 tednov. V tem odmerku in časovnem razporedu dajanja 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 študiji je bila bolj heterogena in je vključevala bolnike z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom in bolnike z ne-Hodgkinovim limfomom s spremenjenimi celicami B. Šlo je za bolnike odporne na monoterapijo ali kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ki se niso odzvali na zdravljenje ali je prišlo do napredovanja bolezni v šestih mesecih, ali pa so bolniki imeli neželeno reakcijo na predhodno zdravljenje z rituksimabom. Bolniki v tej študiji so predhodno prejeli mediano tri cikle kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Celokupni delež odziva v študiji je bil 76-odstoten in mediana trajanja odziva pet mesecev (29 [95 % IZ, 22,1 – 43,1] tednov).

#### *Multipli mielom*

V prospektivno, multicentrično, randomizirano, odprto študijo je bilo vključenih 131 bolnikov z napredovalim multiplim mielomom (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III). Zdravljenje prve izbire z bendamustinijevim kloridom v kombinaciji s prednizonom (BP) so primerjali z zdravljenjem z melfalanom in prednizonom (MP). Toleranca v obeh skupinah zdravljenja je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj 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 % IZ, 12 – 21] mesecev v primerjavi z 12 [95 % IZ, 10 – 14] meseci) ( $p = 0,0566$ ). Mediana časa do neuspeha zdravljenja je bila 14 mesecev pri zdravljenju z BP in 9 mesecev pri zdravljenju z MP. Trajanje remisije je bilo 18 mesecev pri zdravljenju z BP in 12 mesecev pri zdravljenju z MP. V celokupnem preživetju ni bilo pomembne razlike (35 mesecev pri BP v primerjavi s 33 meseci pri MP). Toleranca v obeh skupinah zdravljenja 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 i.v. infundiranju odmerka 120 mg/m<sup>2</sup> telesne površine pri dvanajstih preskušancih je bil 28,2 minute.

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

Več kot 95 % učinkovine se veže na plazemske proteine (primarno albumin).

### Biotransformacija

Glavna pot očistka bendamustina je hidroliza do monohidroksi- in dihidroksi-bendamustina. 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 celokupni očistek po 30-minutnem intravenskem infundiranju odmerka 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. Z žolčem se primarno izločajo polarni (konjugirani) presnovki.

### 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. V primerjavi z bolniki z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem se  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , prostornina porazdelitve in očistek niso pomembno razlikovali. AUC in celokupni 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 v  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , prostornini 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 študijah na živalih pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile podobne kliničnim ravnem in so morda pomembne za 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, ter 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**

Neodprto zdravilo: 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 je kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 3,5 ure pri temperaturi 25 °C in 60-odstotni relativni vlažnosti ter 48 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino porabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas pa normalno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija/redčenje izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Neodprto zdravilo: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

**25 mg:**

Viale iz rjavega stekla tipa I po 20 ml z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemljivo zaporko.

**100 mg:**

Viale iz rjavega stekla tipa I po 50 ml z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemljivo zaporko.

**25 mg:**

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

**100 mg:**

50-mililitrske viale vsebujejo 100 mg bendamustinijevega klorida in so na voljo v pakiranjih po 1, 5, 10 in 20 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Pri ravnanju z zdravilom Bendamustin Mylan 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

**25 mg:**

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

**100 mg:**

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

Rekonstituirani koncentrat vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida na ml in je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

#### 2. Redčenje

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

Zdravilo Bendamustin Mylan moramo razredčiti le z 0,9-odstotno raztopino NaCl 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.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

### 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15, DUBLIN,  
Irska

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

H/17/02308/001-008

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

Datum prve odobritve: 23. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 6. 2021

### 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021