

1. IME ZDRAVILA

Benmak 2,5 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg bendamustinijevega klorida, če se rekonstituirata skladno z navodili v poglavju 6.6.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
bel do skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo v prvi liniji zdravljenja kronične limfatične levkemije (stopnja B ali C po Binetu) pri bolnikih, pri katerih kemoterapija v kombinaciji s fludarabinom ni primerna.

Kot monoterapija pri bolnikih z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vsebuje rituksimab, oz. v 6 mesecih po njem.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Monoterapija pri kronični limfatični levkemiji

100 mg bendamustinijevega klorida na m² telesne površine prvi in drugi dan; vsake 4 tedne, do 6-krat.

Monoterapija pri indolentnih ne-Hodgkinovih limfomih, neodzivnih za rituksimab

120 mg bendamustinijevega klorida na m² telesne površine prvi in drugi dan; vsake 3 tedne, vsaj 6-krat.

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, vsaj 3-krat.

Okvara jeter

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

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

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bendamustinjevega klorida pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki ne zadoščajo za določitev priporočenega odmerjanja.

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 < 3.000/ μ l in/ali vrednosti trombocitov zmanjšajo na < 75.000/ μ l (glejte poglavje 4.3).

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

Najmanjše število levkocitov in trombocitov je doseženo po 14–20 dneh z regeneracijo po 3–5 tednih. Med obdobji brez zdravljenja je priporočljivo skrbno spremljanje krvne slike (glejte poglavje 4.4).

V primeru nehematološke toksičnosti mora zmanjšanje odmerka temeljiti na najslabši stopnji CTC (merila za toksičnost) v prejšnjem ciklu. Pri toksičnosti stopnje CTC 3 je priporočljivo 50 % zmanjšanje odmerka. Pri toksičnosti stopnje CTC 4 je priporočljivo zdravljenje prekiniti.

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

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- dojenje;
- huda okvara jeter (bilirubin v serumu > 3,0 mg/dl);
- zlatenica;
- huda supresija kostnega mozga in resne spremembe krvne slike (zmanjšanje vrednosti levkocitov na < 3.000/ μ l in/ali trombocitov na < 75.000/ μ 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. Pri mielosupresiji, povezani z zdravljenjem, moramo vsaj enkrat na teden spremljati koncentracije levkocitov, trombocitov, hemoglobina in nevtrofilcev. Pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja so priporočljive naslednje vrednosti parametrov: vrednosti levkocitov $> 4.000/\mu\text{l}$ in/ali trombocitov $> 100.000/\mu\text{l}$.

Okužbe

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

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

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. 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. Ti dogodki so vključevali izpuščaj, hude kožne reakcije in bulozni eksantem. Pri uporabi bendamustinijevega klorida so poročali o primerih Stevens–Johnsonovega sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) in reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), vključno z nekaj smrtnimi primeri. Zdravnik mora svetovati bolnikom glede znakov in simptomov teh reakcij in jim povedati, da naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo ti simptomi. Nekatere reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z drugimi učinkovinami proti raku, tako da natančna povezava ni gotova. Kadar se pojavijo kožne

reakcije, so lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljnjim zdravljenjem lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, je treba zdravljenje z bendamustinijevim kloridom prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere domnevamo, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, je treba zdravljenje prekiniti.

Bolezni srca

Pri bolnikih z boleznimi srca je treba med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom 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 primerih miokardnega infarkta in srčnega popuščanja s smrtnim izidom. Bolnike z obstoječo boleznijo srca ali boleznijo srca v anamnezi je treba skrbno spremljati.

Navzea, bruhanje

Za simptomatsko zdravljenje navzee in bruhanja se lahko predpiše antiemetik.

Sindrom tumorske lize

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

Anafilaksa

V kliničnih preskušanjih so bile pogoste reakcije po infundiranju 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 po infundiranju. Pri tistih, ki so imeli tovrstne reakcije, moramo pri nadaljnjih ciklih razmisliti o ukrepih za preprečevanje hudih reakcij, vključno z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Bolniki, ki so imeli reakcijo alergijske vrste tretje stopnje ali hujšo, navadno niso ponovno prejeli zdravila.

Kontracepcija

Bendamustinijev klorid je teratogen in mutagen.

Ženske med zdravljenjem ne smejo zanositi. Moški med zdravljenjem in do 6 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 za okužbo, 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 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 bendamustinijevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Bendamustinijevega klorida 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. Treba je razmisliti o genetskem svetovanju.

Plodnost

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

Moškim, ki se zdravijo z bendamustinijevim kloridom, se priporoča, da med zdravljenjem in še 6 mesecev po njegovi prekinitvi ne spočnejo otroka. Pred zdravljenjem se jim priporoča posvet o shranjevanju sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti, ki jo lahko povzroči bendamustinijev klorid.

Dojenje

Ni znano, ali bendamustin prehaja v materino mleko, zato je bendamustinijev klorid kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom 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 je treba svetovati, naj se ob pojavu teh simptomov izogibajo morebitno nevarnim opravilom, kot sta vožnja in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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 pogostnost (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		somnolenca, afonija	disgevizija, 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 jeter, žolčnika in						odpoved jeter

žolčevodov						
Bolezni kože in podkožja		alopecija, bolezni kože n. p. o.*, urtikarija		eritem, dermatitis, pruritus, makulo-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	
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

* = kombinacija z rituksimabom

Opis izbranih neželenih učinkov

Razmerje CD4/CD8 se lahko zmanjša. Opazili so zmanjšano število limfocitov. Pri bolnikih z imunosupresijo se lahko poveča tveganje za okužbo (npr. z virusom 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 30-minutnem infundiranju bendamustinijevega klorida enkrat na 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 bendamustinijevega 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 zahtevala 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 (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 popravljanje DNK. Protitumorski učinek bendamustinijevega klorida je bil prikazan v številnih *in vitro* študijah pri različnih humanih tumorskih celičnih linijah (rak dojke, nedrobnocelični in drobnocelični rak pljuč, 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 rak pljuč).

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 bolj persistentne interakcije z 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 s stopnje B ali C po Binetu, ki so potrebovali zdravljenje. Prvo linijo zdravljenja 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 imajo pomembno daljše mediano 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). Mediano trajanje remisije je 19 mesecev v skupini BEN in 6 mesecev v skupini CLB ($p < 0,0001$). Ocena varnosti pri obeh skupinah ni pokazala nobenih nepričakovanih neželenih učinkov glede njihove narave in pogostosti. Odmerek BEN so zmanjšali pri 34 % bolnikov. Zdravljenje z BEN pa so prekinili 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 samo z bendamustinom (BEN). Bolniki so predhodno prejeli mediano tri kemoterapije ali cikle biološkega zdravljenja. Mediano število predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bilo 2. Pri teh bolnikih ni bilo odziva ali izboljšanja stanja v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom. Načrtovani odmerek BEN je bil 120 mg/m^2 i.v. prvi in drugi dan, vsaj 6 ciklov. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva (načrtovanih je bilo 6 ciklov). Celokupni odziv je bil 75 % in je vključeval 17 % popolnega (CR in CRu) in 58 % delnega odziva, kot ga je ocenila neodvisna pregledovalna komisija. Mediano trajanje remisije je bilo 40 tednov. V tem odmerku in shemi 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 pri njih ni prišlo do izboljšanja stanja v 6 mesecih ter za bolnike z neželeno reakcijo na rituksimab. Bolniki v tej študiji so predhodno prejeli mediano 3 cikle kemoterapije ali biološkega zdravljenja. Mediana predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bila 2. Celokupni odziv v študiji je bil 76 % z mediano trajanja odziva 5 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 (stopnje II po Durie-Salmonu z napredovanjem ali stopnje III). Prvo linijo zdravljenja z bendamustinijevim kloridom v kombinaciji s prednizonom (BP) so primerjali z zdravljenjem z melfalanom in prednizonom (MP). Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj odmerka v skupini z BP. Odmerek je bil bendamustinijev klorid 150 mg/m^2 i.v. prvi in drugi dan ali melfalan 15 mg/m^2 i.v. prvi dan, vsak v kombinaciji s prednizonom. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva, njegovo povprečje pa je bilo 6,8 v skupini z BP in 8,7 ciklov v skupini z MP.

Bolniki, zdravljeni z BP, imajo daljše mediano preživetje brez napredovanja bolezni kot bolniki, zdravljeni 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 18 mesecev pri zdravljenju z BP in 12 mesecev pri MP. V celokupnem preživetju ni pomembne razlike (35 mesecev pri BP v primerjavi s 33 meseci pri MP).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Razpolovni čas izločanja $t_{1/2\beta}$ po 30-minutnem i.v. infundiranju 120 mg/m^2 telesne površine pri 12 preskušancih je bil 28,2 minute.

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

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Srednji celokupni očistek po 30-minutnem i.v. infundiranju 120 mg/m² telesne površine je bil pri 12 preskušancih 639,4 ml/min. Približno 20 % danega odmerka se je izločilo z urinom v 24 urah. Količine, izločene z urinom, so bile v naslednjem vrstnem redu: monohidroksi-bendamustin > bendamustin > dihidroksi-bendamustin > oksidirani presnovek > N-desmetil-bendamustin. Polarni (konjugirani) presnovki se primarno izločajo z žolčem.

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

Starejše osebe

V farmakokinetične študije so bili vključeni bolniki, stari do 84 let. Večja 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 pri živalih pri ravneh izpostavljenosti, ki so bile podobne kliničnim ravnam in so morda pomembni za klinično uporabo, so bili naslednji:

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji in redčenju je bila kemijska in fizikalna stabilnost dokazana za 3,5 ure pri 25 °C in 60 % relativni vlažnosti ter za 2 dni pri 2 °C do 8 °C v polietilenskih vrečkah.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino porabiti takoj. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in ti normalno ne smejo preseči 24 ur pri 2 ° do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje (itd) opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Viala iz rjavega stekla tipa I volumna 25 ml z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim vrhom.

Viala iz rjavega stekla tipa I volumna 50 ml z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim vrhom.

25 ml viala vsebujejo 25 mg bendamustinijevega klorida in so pakirane v škatle po 1, 5, 10 in 20 enot. 50 ml viala vsebujejo 100 mg bendamustinijevega klorida in so pakirane v škatle po 1 in 5 enot.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z bendamustinijevim kloridom se je treba izogibati inhalaciji, stiku s kožo ali stiku s sluznicami (nosimo rokavice in zaščitna oblačila!). Kontaminirane dele telesa je treba temeljito sprati z vodo in milom, oko pa s fiziološko raztopino. Če je možno, je priporočljivo, 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 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in intravensko infundirati. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

1. Rekonstitucija

Prašek je treba rekonstituirati takoj po odprtju viala.

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

Eno vialo zdravila Benmak, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida, s stresanjem 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 odmerki zdravila Benmak takoj razredčimo z 0,9 % raztopino NaCl, da dobimo končno prostornino približno

500 ml.

Zdravilo Benmak se sme razredčiti le z 0,9 % 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 zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Makpharm d.o.o.

Trnjanska cesta 37/1

10000 Zagreb

Hrvaška

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02052/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 9. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 2. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2021