

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bendamustin Kabi 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 do skoraj bel liofiliziran prašek ali pogača

pH: 2,5 - 3,5

osmolalnost: 200 - 320 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje prve izbire kronične limfatične levkemije (Binetov stadij B ali C) pri bolnikih, za katere kombinirano zdravljenje s fludarabinom ni primerno.

Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi kot monoterapija pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z rituksimabom ali režimom, ki vključuje rituksimab, oziroma do 6 mesecev po njem.

Prednostno zdravljenje multiplega mieloma (Durie-Salmonov stadij II z napredovanjem ali stadij III) v kombinaciji s prednizonom pri bolnikih, starejših od 65 let, ki niso primerni za 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 m² telesne površine prvi in drugi dan; vsake 4 tedne do šestkrat.

Monoterapija pri indolentnih ne-Hodgkinovih limfomih, neodzivnih na rituksimab

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

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 najmanj trikrat.

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 % zmanjšanje odmerka.

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

Bolniki z ledvično okvaro

Na osnovi farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe bendamustinijevega klorida pri otrocih nista bili dokazani. Trenutno ni dovolj razpoložljivih podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila glede odmerjanja.

Starejši bolniki

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

Način uporabe

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

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

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

Zdravljenje je potrebno prekiniti ali preložiti, če se vrednost levkocitov zniža na < 3.000/μl in/ali trombocitov na < 75.000/μl. Zdravljenje lahko nadaljujemo, ko se vrednost levkocitov zviša na > 4.000/μl in trombocitov na > 100.000/μl.

Najmanjše število levkocitov in trombocitov se doseže po 14 - 20 dneh z regeneracijo po 3 - 5 tednih. Med intervali brez zdravljenja je priporočeno natančno spremljanje krvne slike (glejte poglavje 4.4).

V primeru nehematološke toksičnosti je potrebno odmerek zmanjšati na podlagi najslabše stopnje CTC v prejšnjem ciklu. V primeru toksičnosti stopnje CTC 3 se priporoča 50 % zmanjšanje odmerka. V primeru toksičnosti stopnje CTC 4 se priporoča prekinitev zdravljenja.

Če je pri bolniku odmerek potrebno spremeniti, moramo dati zmanjšani odmerek, izračunan glede na posameznika, 1. in 2. 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.

Med dojenjem.

Huda jetrna okvara (bilirubin v serumu > 3,0 mg/dl).

Ikterus.

Huda supresija kostnega mozga in hude spremembe krvne slike (znižanje vrednosti levkocitov na < 3.000/μl in/ali trombocitov na < 75.000/μl).

Velik kirurški poseg manj kot 30 dni pred začetkom zdravljenja.
Okužbe, predvsem tiste, ki vključujejo levkocitopenijo.
Cepljenje proti rumeni mrzlici.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bendamustinijevim kloridom, se lahko pojavi mielosupresija. Če pride do mielosupresije, povezane z zdravljenjem, se mora vsaj enkrat na teden spremljati koncentracije levkocitov, trombocitov, hemoglobina in nevtrofilcev. Pred začetkom naslednjega cikla zdravljenja se priporočajo naslednji parametri: 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 povzroči podaljšano limfocitopenijo ($< 600/\mu\text{l}$) in nizko število pozitivnih celic T CD4 (T-celic 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 celic CD4-pozitivnih 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 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. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali do 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 boleznijo 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. Nekatere reakcije so se pojavile, ko se je bendamustinijev klorid dajal v kombinaciji z

drugimi učinkovinami proti raku, tako da je natančna zveza negotova. Kadar se pojavijo kožne reakcije, so lahko progresivne, njihova resnost pa se z nadaljnjim zdravljenjem lahko poveča. Če so kožne reakcije progresivne, se mora zdravljenje z zdravilom Bendamustin Kabi prestaviti ali prekiniti. Če se pojavijo hude kožne reakcije, za katere se domneva, da jih je povzročila uporaba bendamustinijevega klorida, se mora zdravljenje prekiniti.

Srčne motnje

Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom se mora pri pacientih s srčnimi motnjami skrbno spremljati koncentracijo kalija v krvi. Če je koncentracija $K^+ < 3,5$ mEq/l, se mora dati dodatek kalija in opraviti meritve EKG.

Pri zdravljenju z bendamustinijevim kloridom so poročali o smrtnih primerih miokardnega infarkta in odpovedi srca. Bolnike s sočasno srčno boleznijo ali z anamnezo srčnih bolezni je potrebno natančno opazovati.

Slabost, bruhanje

Za simptomatsko zdravljenje slabosti in bruhanja se lahko predpiše antiemetik.

Sindrom tumorske lize

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

Anafilaksa

V kliničnih preskušanjih so bile pogoste reakcije na infundiranje bendamustinijevega klorida. Simptomi so navadno blagi in vključujejo povišano telesno temperaturo, mrzlico, srbenje in izpuščaj. V redkih primerih sta se pojavili huda anafilaktična in anafilaktoidna reakcija. Bolnike je treba po prvem ciklu zdravljenja povprašati o simptomih, ki kažejo na reakcije na infundiranje. Pri tistih bolnikih, ki so imeli tovrstne reakcije, se mora pri nadaljnjih ciklih razmisliti o ukrepih za preprečevanje hudih reakcij, vključno z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Bolnikov, ki so imeli reakcijo alergijske vrste 3 stopnje ali hujšo, zdravljenju navadno niso ponovno izpostavili.

Kontracepcija

Bendamustinijev klorid je teratogen in mutagen.

Ženske med zdravljenjem ne smejo zanositi. Zaradi genotoksičnega potenciala je treba ženskam v rodni dobi svetovati, da med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku bendamustina uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Zaradi genotoksičnega potenciala je treba moškim, katerih partnerke so v rodni dobi, svetovati, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku bendamustina uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Pred zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom naj se posvetujejo o shranjevanju sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti.

Ekstravazacija

Ekstravazalno injiciranje je treba takoj prekiniti. Iglo se mora odstraniti po kratki aspiraciji. Nato se mora 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 niso izvedli.

Kadar se bendamustin uporablja v kombinaciji z mielosupresivnimi učinkovinami, se njegov učinek in/ali učinek sočasno uporabljenih zdravil na kostni mozeg lahko poveča. Kakršno koli zdravljenje, ki zmanjša bolnikovo stanje zmogljivosti ali oslabi delovanje kostnega mozga, lahko poveča toksičnost bendamustina.

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

Citostatiki lahko zmanjšajo tvorbo protiteles po cepljenju z živim virusom in povečajo tveganje 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 bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku bendamustina.

Moškim, ki se zdravijo z zdravilom Bendamustin Kabi, se priporoča, da med zdravljenjem in še do 3 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 Kabi.

Nosečnost

O uporabi bendamustinijevega klorida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. V nekliničnih študijah je bil bendamustinijev klorid embrio-/fetoletalen, teratogen in genotoksičen (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Bendamustin Kabi se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Matere je treba poučiti o tveganju za plod. Če je zdravljenje z zdravilom Bendamustin Kabi 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.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bendamustinijev klorid ima velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med zdravljenjem z bendamustinijevim kloridom so poročali o ataksiji, periferni nevropatiji in somnolenci (glejte poglavje 4.8). Bolnikom se mora 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 (levkopenija, trombocitopenija), dermatološke toksičnosti (alergijske reakcije), konstitucionalni simptomi (povišana telesna temperatura) in gastrointestinalni simptomi (slabost, bruhanje).

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

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
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	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	slabost (navzea), bruhanje	diareja, obstipacija, stomatitis			hemoragični ezofagitis, krvavitev v	

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)
					prebavilih	
Bolezni kože in podkožja		alopecija, boleznj kože 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, nefrogeni diabetes insipidus
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja			neploidnost	
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	znižanje vrednosti hemoglobina, povišanje vrednosti kreatinina, povišanje vrednosti sečnine	povišanje vrednosti AST in ALT, povišanje vrednosti alkalne fosfataze, povišanje vrednosti 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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Po enkratnem 30-minutnem infundiranju bendamustina 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 študiji, ki je sledila, s 30-minutnim infundiranjem bendamustina prvi in drugi dan, vsake tri tedne, so ugotovili, da je največji tolerirani odmerek 180 mg/m². Toksičnost za omejitev odmerka je bila trombocitopenija 4 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 jajčnika 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

Indikacijo 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/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. Bolniki so prejeli alopurinol za preprečevanje sindroma tumorske lize.

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

celokupnem preživetju ni bila statistično pomembna (mediana ni bila dosežena). Mediana trajanja remisije je bila 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 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 II 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. Mediano število predhodnih ciklov, ki so vključevali rituksimab, je bilo 2. Pri teh bolnikih ni bilo odziva ali pa je bolezen napredovala v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom. Načrtovani odmerek BEN je bil 120 mg/m^2 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 %, vključno s 17 % popolnim (CR in CRu) in 58 % delnim deležem odzivov, kot jih 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 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 6 mesecih, ali pa so bolniki imeli neželjeno 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 pa je bil 76 % in mediana trajanja odziva 5 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 prvega izbora z bendamustinijevim kloridom v kombinaciji s prednizonom (BP) so primerjali z zdravljenjem z melfalanom in prednizonom (MP). Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj odmerka v skupini z BP. 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 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 MP. Trajanje remisije je bilo 18 mesecev pri zdravljenju z BP in 12 mesecev pri MP. V celokupnem preživetju ni bilo pomembne razlike (35 mesecev pri BP v primerjavi s 33 meseci pri MP). Toleranca v obeh skupinah je bila skladna z znanim varnostnim profilom zadevnih zdravil, pri čemer je bilo pomembno več zmanjšanj odmerka v skupini z BP.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

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

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

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

Biotransformacija

Glavna pot očistka bendamustina je hidroliza do monohidroksi- in dihidroksi-bendamustina. 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 ali CYP 3A4.

Izločanje

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

Jetрна okvara

Pri bolnikih s 30 do 70 % tumorsko infestacijo jeter in blago jetrno okvaro (koncentracija serumskega bilirubina < 1,2 mg/dl) se farmakokinetične lastnosti niso spremenile. V primerjavi z bolniki z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem se C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volumen 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_{1/2β}, volumnu porazdelitve in očistku v primerjavi z bolniki z normalnim jetrnim in ledvičnim delovanjem.

Starejši preskušanci

V farmakokinetične študije so bili vključene osebe, stare do 84 let. Višja starost ne vpliva na farmakokinetiko bendamustina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželene reakcije, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih pri živalih pri ravnih 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 redčiti z 9 mg/ml (0,9 %) 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 % relativni vlažnosti in 2 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C v polietilenskih vrečah.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme preseči 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje opravljena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega ali razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml in 50 ml viala iz rjavega stekla tipa I, z zamaškom iz klorobutilne gume in zapečateni z zeleno ali modro snemno (*flip-off*) aluminijasto prekrivno zaporko.

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

50 ml viala vsebujejo 100 mg bendamustinijevega klorida in so na voljo v pakiranjih po 1 in 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z zdravilom Bendamustin Kabi se je treba izogibati inhalaciji, stiku s kožo ali stiku s sluznicami (potrebno je nositi rokavice in zaščitna oblačila). Kontaminirane dele telesa je treba previdno sprati z vodo in milom, oči pa s fiziološko raztopino. Če je mogoče, se priporoča, da se zdravilo pripravlja 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

Vsako vialo zdravila Bendamustin Kabi, ki vsebuje 25 mg bendamustinijevega klorida, je treba s pretresanjem rekonstituirati v 10 ml vode za injekcije.

Vsako vialo zdravila Bendamustin Kabi, ki vsebuje 100 mg bendamustinijevega klorida, je treba s pretresanjem rekonstituirati v 40 ml vode za injekcije.

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

2. Redčenje

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

Zdravilo Bendamustin Kabi je treba redčiti le z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida in nobeno drugo raztopino za injiciranje.

3. Uporaba

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

Viale so namenjene samo za enkratno uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/16/02247/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 10. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 29.03.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 5. 2024