

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Benmak 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg bendamustinklorida (u obliku bendamustinklorid hidrata).

Jedna bočica sadrži 100 mg bendamustinklorida (u obliku bendamustinklorid hidrata).

1 ml koncentrata sadrži 2,5 mg bendamustinklorida ako je rekonstituiran u skladu sa dijelom 6.6.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do skoro bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije (Binet-stadij B ili C) u bolesnika za koje kombinirana terapija s fludarabinom nije prikladna.

Monoterapija indolentnog ne-Hodgkinovog limfoma u bolesnika kod kojih je bolest progredirala tijekom primjene ili unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom ili primjene režima koji sadrži rituksimab.

Prva linija liječenja multiplog mijeloma (Durie-Salmon stadij II uz napredovanje bolesti ili stadij III) u kombinaciji s prednizonom u bolesnika starijih od 65 godina, kod kojih nije pogodna autotransplantacija matičnih stanica i koji u vrijeme postavljanja dijagnoze boluju od klinički evidentne neuropatije što onemogućava uporabu talidomida ili bortezomiba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Monoterapija za kroničnu limfocitnu leukemiju

100 mg/m² površine tijela bendamustinklorida, na dane 1 i 2; svaka 4 tjedna do 6 puta.

Monoterapija za indolentne ne-Hodgkinov limfome otporne na rituksimab

120 mg/m² površine tijela bendamustinklorida, na dane 1 i 2; svaka 3 tjedna, u barem 6 navrata.

Multipli mijelom

120 – 150 mg/m² površine tijela bendamustinklorida, na dane 1 i 2, 60 mg/m² površine tijela prednizona i.v. ili per os na dane 1 do 4; svaka 4 tjedna, u barem 3 navrata.

Oštećenje funkcije jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (serumski bilirubin < 1,2 mg/dl). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (serumski bilirubin 1,2 – 3,0 mg/dl), preporuča se smanjenje doze za 30%.

Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (serumski bilirubin >3,0 mg/dl) (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Temeljem farmakokinetičkih podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min. Iskustvo u bolesnika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bendamustina u djece nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci nisu dovoljni za izradu preporuke o doziranju.

Stariji bolesnici

Nema naznaka da je potrebno prilagoditi doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za intravensku infuziju u trajanju 30 – 60 minuta (vidjeti dio 6.6).

Infuzija se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u primjeni kemoterapeutika.

Slaba funkcija koštane srži povezana je s povećanom hematološkom toksičnošću koju inducira kemoterapija.

Liječenje ne smije započeti ako vrijednosti leukocita i/ili trombocita padnu na <3000/ μ l odnosno <75 000/ μ l (vidjeti dio 4.3).

Liječenje se mora prekinuti ili odgoditi ako su vrijednosti leukocita i/ili trombocita pali na <3000/ μ l, odnosno <75 000/ μ l. Liječenje se može nastaviti nakon što se vrijednosti leukocita povećaju na >4000/ μ l, odnosno trombocita na >100 000/ μ l.

Broj leukocita i trombocita dostiže najnižu vrijednost nakon 14-20 dana uz regeneraciju nakon 3-5 tjedana. Tijekom intervala bez postupaka liječenja, preporuča se strogo praćenje broja krvnih stanica (vidjeti dio 4.4).

U slučaju nehematološke toksičnosti, smanjenje doza treba temeljiti na najlošijim CTC stupnjevima (engl. *Common Toxicity Criteria*), u prethodnom ciklusu. Preporuča se 50%-tno smanjenje doze u slučaju CTC stupnja toksičnosti 3. Preporuča se prekid liječenja u slučaju CTC stupnja toksičnosti 4.

Ako bolesnik zahtijeva prilagodbu doze, smanjena doza, izračunata za svakog bolesnika pojedinačno, mora se dati na dane 1 i 2 odgovarajućeg ciklusa liječenja.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tijekom dojenja
- Teško oštećenje jetrene funkcije (serumski bilirubin >3,0 mg/dl)
- Žutica
- Teška supresija koštane srži i velike promjene u broju krvnih stanica (pad vrijednosti leukocita i/ili trombocita na < 3000/ μ l odnosno 75 000/ μ l)
- Početak liječenja u manje od 30 dana nakon velike operacije

- Infekcije, naročito one koje uključuju leukocitopeniju
- Cijepljenje protiv žute groznice

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika liječenih bendamustinkloridom može se javiti mijelosupresija. U slučaju mijelosupresije povezane s liječenjem moraju se pratiti leukociti, trombociti, hemoglobin i neutrofili, najmanje jednom tjedno. Prije početka sljedećeg ciklusa liječenja, preporučeni su sljedeći parametri: vrijednosti leukocita i/ili trombocita $> 4000/\mu\text{l}$, odnosno $> 100\,000/\mu\text{l}$.

Infekcije

Kod primjene bendamustinklorida pojavile su se ozbiljne i fatalne infekcije, uključujući bakterijske (sepsa i pneumonija) i oportunističke infekcije kao što je pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii* (PJP), infekcija varicella zoster virusom (VZV) i infekcija citomegalovirusom (CMV). Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući smrtonosne, nakon primjene bendamustina uglavnom u kombinaciji s rituksimabom ili obinutuzumabom. Liječenje bendamustinkloridom može uzrokovati produljenu limfocitopeniju ($< 600/\mu\text{l}$) i smanjen broj CD4 - pozitivnih T-stanica (pomagačke T-stanice) ($< 200/\mu\text{l}$) barem 7-9 mjeseci nakon završetka liječenja. Limfocitopenija i deplecija CD4-pozitivnih T-stanica su izraženije kada se bendamustin kombinira s rituksimabom. Bolesnici s limfopenijom i smanjenim brojem CD4-pozitivnih T-stanica, su nakon liječenja bendamustinkloridom osjetljiviji na (oportunističke) infekcije. U slučaju sniženih vrijednosti CD4-pozitivnih T-stanica ($< 200/\mu\text{l}$), treba uzeti u obzir profilaksu za pneumocističnu upalu pluća uzrokovanu bakterijom *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Sve bolesnike je potrebno tijekom liječenja nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave nove znakove infekcije, uključujući vrućicu ili respiratorne simptome. Treba razmotriti prekid liječenja bendamustinom ukoliko se pojave znakovi (oportunističke) infekcije.

Vodite računa o PML-u pri razmatranju diferencijalne dijagnoze u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Ako se sumnja na PML, potrebno je provesti odgovarajuću dijagnostičku procjenu, a liječenje privremeno prekinuti dok se ne isključi PML.

Nemelanomski rak kože

U kliničkim ispitivanjima, zapažen je povećan rizik od nemelanomskog raka kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica) u bolesnika liječenih terapijama koje su sadržavale bendamustin. Preporučuje se redovit pregled kože kod svih bolesnika, a naročito kod onih s rizičnim čimbenicima za rak kože.

Reaktivacija hepatitisa B

Pojavila se reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su kronični nositelji tog virusa nakon što su ti bolesnici primili bendamustinklorid. Neki su slučajevi doveli do akutnog zatajenja jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju virusom hepatitisa B prije uvođenja liječenja bendamustinkloridom. U bolesnika s pozitivnim testovima na hepatitis B (uključujući i one s aktivnom bolešću) prije uvođenja liječenja i u bolesnika s pozitivnim testom na HBV infekciju tijekom liječenja, potrebno je konzultirati stručnjake za bolest jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B kojima je potrebno liječenje bendamustinkloridom treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije za vrijeme terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Kožne reakcije

Prijavljene su brojne kožne reakcije. Ti događaji uključuju osip, teške kutane reakcije i bulozni egzantem. Tijekom primjene bendamustinklorida prijavljeni su slučajevi Stevens–Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) te reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), neki od njih sa smrtnim ishodom. Liječnici koji propisuju lijek trebaju

bolesnike upozoriti na znakove i simptome tih reakcija i reći im da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju te simptome. Neki su se događaji pojavili kada je bendamustinklorid primijenjen u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, te se stoga uzročna povezanost ne može precizno utvrditi. Kad se pojave kožne reakcije, one mogu biti progresivne te se njihova težina može povećati daljnjim liječenjem. Ako su kožne reakcije progresivne, bendamustinklorid je potrebno uskratiti ili ukinuti. Kod teških kožnih reakcija, sa sumnjom na uzročnu povezanost s bendamustinkloridom, liječenje se mora prekinuti.

Srčani poremećaji

Tijekom liječenja bendamustinkloridom, mora se pomno pratiti koncentracija kalija u krvi u bolesnika sa srčanim poremećajima i primijeniti dodaci koji sadrže kalij ako je $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$, te treba napraviti EKG.

Smrtni slučajevi infarkta miokarda i srčanog zatajenja zabilježeni su tijekom liječenja bendamustinhidrokloridom. Treba pomno pratiti bolesnike s postojećom bolesti srca ili povijesti bolesti srca.

Mučnina, povraćanje

Kod simptomatskog liječenja mučnine i povraćanja, mogu se primijeniti antiemetici.

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora povezan s liječenjem bendamustinkloridom prijavljen je u bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Najčešće se pojavljuje unutar 48 sati od primjene prve doze bendamustinklorida te, ako se ne intervenira, može dovesti do akutnog zatajenja bubrega i smrti. Prije terapije potrebno je razmotriti preventivne mjere kao što su primjerena hidracija, pomno praćenje biokemijskih parametara krvi, naročito razine kalija i mokraćne kiseline, te primjenu lijekova koji smanjuju razinu mokraćne kiseline u krvi (alopurinola i razburikaze). Kod istodobne primjene bendamustina i alopurinola prijavljeno je nekoliko slučajeva Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize.

Anafilaksa

U kliničkim ispitivanjima obično je došlo do reakcija na infuziju bendamustinklorida. Simptomi su uglavnom blagi i uključuju vrućicu, zimicu, svrbež i osip. U rijetkim slučajevima došlo je do teških anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija. Nakon prvog ciklusa liječenja mora se razgovarati s bolesnicima o mogućim simptomima koji bi ukazivali na reakcije na infuziju. U bolesnika koji su prethodno imali reakcije na infuziju, u sljedećim ciklusima moraju se uzeti u obzir mjere za sprječavanje teških reakcija, uključujući antihistaminike, antipiretike i kortikosteroide. Bolesnici koji su imali alergijske reakcije stupnja 3 ili teže, u pravilu nisu bili ponovno izloženi lijeku.

Kontracepcija

Bendamustinklorid je teratogen i mutagen.

Tijekom liječenja žene ne smiju zatrudnjeti. Muškarcima je potrebno savjetovati da ne pokušavaju začeti dijete tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon liječenja. Prije započinjanja liječenja bendamustinkloridom trebaju potražiti savjet o mogućnosti pohranjivanja sjemena, zbog moguće ireverzibilne neplodnosti izazvane liječenjem.

Ekstravazacija

Ekstravazalna injekcija se mora odmah zaustaviti. Iglu treba ukloniti nakon kratke aspiracije. Nakon toga zahvaćeno područje treba hladiti. Ruka treba biti podignuta. Nije jasna korist dodatne terapije kao što je primjena kortikosteroida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*.

Kada se bendamustinklorid kombinira sa mijelosupresivnim tvarima, učinak na koštanu srž bendamustinklorida i/ili drugih lijekova koji se uzimaju istodobno može se potencirati. Svako liječenje koje loše utječe na opće stanje bolesnika ili oštećuje funkciju koštane srži može povećati toksičnost bendamustinklorida.

Kombinacija bendamustinklorida s ciklosporinom ili takrolimusom može rezultirati prejakom imunosupresijom, s rizikom od limfoproliferacije.

Citostatici mogu smanjiti tvorbu antitijela nakon cijepljenja živim virusom i povećati rizik od infekcije, što može dovesti do smrtnog ishoda. Taj je rizik povećan u bolesnika koji su već imunosuprimirani svojom osnovnom bolešću.

Metabolizam bendamustina uključuje izoenzim citokroma P450 (CYP) 1A2 (vidjeti dio 5.2). Stoga postoji mogućnost interakcije s CYP1A2 inhibitorima kao što su fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir ili cimetidin.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o uporabi bendamustinklorida u trudnica. U nekliničkim ispitivanjima se bendamustinklorid pokazao embrio/fetoletalnim, teratogenim i genotoksičnim (vidjeti dio 5.3). Bendamustinklorid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to evidentno potrebno. Majka mora biti obaviještena o riziku za plod. Ako je liječenje bendamustinkloridom apsolutno neophodno tijekom trudnoće, ili ako dođe do trudnoće tijekom liječenja, bolesnicu treba obavijestiti o rizicima za nerođeno dijete i pažljivo je nadzirati. Treba razmotriti mogućnost genetskog savjetovanja.

Plodnost

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i prije i tijekom liječenja bendamustinkloridom.

Muškarce liječene bendamustinkloridom treba savjetovati da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Isto tako trebaju zatražiti savjet za mogućnost pohrane sjemena prije početka liječenja, zbog moguće trajne neplodnosti kao posljedice liječenja bendamustinkloridom.

Dojenje

Nije poznato prolazi li bendamustin u majčino mlijeko i stoga je bendamustinklorid kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja bendamustinkloridom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bendamustinklorid ima veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja bendamustinkloridom, zabilježeni su ataksija, periferna neuropatija i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju potencijalno opasne zadatke kao što je upravljanje vozilima i rad sa strojevima, ako primijete navedene simptome.

4.8. Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće nuspojave s bendamustinkloridom su hematološke nuspojave (leukopenija, trombopenija), dermatološke toksičnosti (alergijske reakcije), konsitucionalni simptomi (vrućica), gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici ispod navedeni su podaci dobiveni kod primjene bendamustinklorida.

MedDRA Klasifikacij a organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcije NOS*, Uključujući oportunističku infekciju (npr. herpes zoster, citomegaloviru s, hepatitis B)		Pneumonija uzrokovana <i>Pneumocysti s jirovecii</i>	Sepsa	Pneumonija , primarno atipična	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificira ne novotvorine (uklj. ciste i polipe)		Sindrom lize tumora	Mijelodisplas tični sindrom, akutna mijeloidna leukemija			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija NOS*, Trombocitope nija Limfopenija	Hemoragi ja, Anemija, Neutrope nija	Pancitopenija	Zatajenje koštane srži	Hemoliza	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetlji vost NOS*		Anafilaktič ke reakcije, Anafilaktoi dne reakcije	Anafilaktič ki šok	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Nesanica, omaglica		Somnolenci ja, Afonija	Disgeuzija, Parestezija, Periferna senzorna neuropatija, Antikoliner gički sindrom, Neurološki poremećaji, Ataksija, Encefalitis	
Srčani poremećaji		Srčana disfunkcij a kao što su palpitacije , Angina pektoris, Aritmija	Perikardijaln a efuzija, Infarkt miokarda, Zatajenje srca		Tahikardija ,	Fibrilacija atrija
Krvožilni poremećaji		Hipotenzi ja,		Akutno zatajenje	Flebitis	

		Hipertenzija		cirkulacije		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Plućna disfunkcija			Plućna fibroza	Pneumonitis Krvarenje plućnih alveola
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, Povraćanje	Dijareja, Konstipacija Stomatitis			Hemoragični ezofagitis, Gastrointestinalna hemoragija	
Hepatobilijarni poremećaji						Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, Poremećaji kože NOS* Urtikarija		Eritem, Dermatitis, Pruritus, Makulopapularni osip, Hiperhidroza		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Zatajenje bubrega, nefrogeni dijabetes insipidus
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Amenoreja			Neplodnost	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Upala sluznice, Umor, Pireksija	Bol, Zimica, Dehidracija, Anoreksija			Višestruko zatajenje organa	
Nalazi	Smanjenje hemoglobina, Povećanje vrijednosti kreatinina, Povećanje uree	Povišen AST, Povišen ALT, Povišene alkalne fosfataze, Povišen bilirubin, Hipokalij				

		emija				
--	--	-------	--	--	--	--

NOS (engl. not otherwise specified) = Nije drugačije specificirano

* kombinacija s rituksimabom)

Opis izdvojenih nuspojava

Prijavljeni su izolirani slučajevi nekroze nakon nehotične ekstrasvaskularne primjene, sindrom lize tumora i anafilaksije.

Povećan je rizik od mijelodisplastičnog sindroma i akutnih mijeloidnih leukemija u bolesnika liječenih alkilirajućim lijekovima (uključujući bendamustin). Sekundarna zloćudna bolest se može razviti nekoliko godina nakon prestanka kemoterapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nakon 30- minutne infuzije bendamustinklorida, jednom u svaka 3 tjedna, maksimalna podnošljiva doza (MTD, od engl. Maximum Tolerated Dose,) iznosila je 280 mg/m². Srčani događaji CTC stupnja 2 koji su kompatibilni s ishemičnim promjenama vidljivim na EKG-u, smatrali su se ograničavajućim za dozu.

Daljnijim ispitivanjem s 30- minutnom infuzijom bendamustinklorida, primjenjene na dan 1 i 2, svaka 3 tjedna, ustanovljena je MTD-a od 180 mg/m². Trombocitopenija stupnja 4 je toksičnost koja ograničava dozu. Kardijalna toksičnost ne ograničava dozu kod ovakvog rasporeda primjene.

Protumjere

Nema specifičnog antidota. Može se provesti transplantacija koštane srži i transfuzija (trombociti, koncentrirani eritrociti) ili se mogu davati hematološki faktori rasta kao učinkovite protumjere za kontrolu hematoloških nuspojava.

Bendamustinklorid i njegovi metaboliti mogu se dijalizirati u maloj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, alkilirajući lijekovi

ATK oznaka: L01AA09

Bendamustinklorid je alkilirajuća antitumorska tvar jedinstvenog djelovanja. Antineoplastični i citocidni učinak bendamustinklorida je prvenstveno baziran na križnom vezanju jednostrukih i dvostrukih uzvojnica DNK, alkiliranjem. Rezultat tog vezanja je oštećenje funkcije DNK, njene sinteze i popravka. Antitumorski učinak bendamustinklorida prikazan je u nekoliko *in vitro* studija, na različitim linijama ljudskih tumorskih stanica (karcinom dojke, ne-mikrocelularni i mikrocelularni karcinom pluća, karcinom jajnika i razne leukemije) i *in vivo* studija, na različitim eksperimentalnim modelima tumora, s tumorima miševa, štakora i tumorima ljudskog porijekla (melanom, karcinom dojke, sarkom, limfom, leukemija i mikrocelularni karcinom pluća).

Bendamustinklorid je pokazao profil djelovanja na ljudskim tumorskim staničnim linijama, različit od drugih alkilirajućih tvari. Djelatna tvar nije pokazala ili je pokazala vrlo nisku križnu otpornost u

ljudskim tumorskim staničnim linijama uz različite mehanizme rezistencije, barem djelomično zbog relativno trajne interakcije s DNK. Dodatno, klinička ispitivanja su pokazala da nema potpune križne otpornosti na bendamustin s antraciklinima, alkilirajućim tvarima ili rituksimabom. Međutim, broj ispitanika je mali.

Kronična limfocitna leukemija

Indikacija za uporabu kod kronične limfocitne leukemije je potkrijepljena jednostrukom, otvorenom studijom uspoređujući bendamustin sa klorambucilom. U prospektivnoj, multicentričnoj, randomiziranoj studiji, bilo je uključeno 319 prethodno neliječenih bolesnika sa kroničnom limfocitnom leukemijom Binet stadija B ili C, kojima je bilo potrebno liječenje. Prva linija liječenja bendamustinkloridom u dozi od 100 mg/m² i.v. (BEN) na dane 1 i 2, uspoređivala se s liječenjem s klorambucilom u dozi od 0,8 mg/kg na dane 1 i 15 (CLB) u 6 ciklusa u obje skupine. Bolesnici su primali alopurinol da se spriječi sindrom lize tumora.

Bolesnici sa BEN-om imaju značajno dulji medijan preživljenja bez progresije bolesti nego bolesnici liječeni CLB-om (21,5 prema 8,3 mjeseca, $p < 0,0001$ u posljednjem praćenju). Ukupno preživljenje nije bilo statistički signifikantno različito (nije postignut medijan). Medijan trajanja remisije bolesti je 19 mjeseci za liječenje s BEN-om i 6 mjeseci sa CLB-om ($p < 0,0001$). Evaluacija sigurnosti primjene u obje liječene skupine nije otkrila nikakve neočekivane nuspojave u vrsti i učestalosti. Doza BEN-a je smanjena u 34% bolesnika. Liječenje BEN-om je prekinuto u 3,9% bolesnika zbog alergijskih reakcija.

Indolentni ne-Hodgkinov limfom

Indikacija za indolentni ne-Hodgkinov limfom osniva se na dva nekontrolirana faze II ispitivanja. U pivotalnom prospektivnom, multicentričnom otvorenom ispitivanju na 100 bolesnika s indolentnim ne-Hodgkinovim limfomima B-stanica otpornim na mono- ili kombiniranu terapiju rituksimabom liječeno je samo s BEN-om. Bolesnici su primali medijan od 3 prethodne kemoterapije ili kure bioloških terapija. Medijan broja prethodnih kura rituksimabom je bio 2. Bolesnici nisu odgovarali ili je bilo progresije bolesti unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom. Doza BEN-a je iznosila 120 mg/m² i.v. na dane 1 i 2 planirano za najmanje 6 ciklusa. Trajanje liječenja ovisilo je o odgovoru (planiranih 6 ciklusa). Ukupna stopa odgovora iznosila je 75% uključivši 17% potpunih (CR i CRu) i 58% djelomičnih odgovora, procijenjeno od neovisnog tijela za procjenu. Medijan trajanja remisije iznosio je 40 tjedana. BEN se uglavnom dobro podnosio kad je primijenjen u toj dozi i rasporedu. Indikacija je nadalje podržana drugom prospektivnom, multicentričnom, otvorenom studijom koja je uključivala 77 bolesnika. Populacija bolesnika je bila heterogena uključivši: indolentni ili transformirani ne-Hodgkinov B-stanični limfom otporan na mono- ili kombiniranu terapiju rituksimabom. Bolesnici nisu imali terapijski odgovor ili je bilo progresije bolesti unutar 6 mjeseci, ili su imali nepovoljnu reakciju na prijašnje liječenje rituksimabom. Bolesnici su primili medijan od 3 prethodne kemoterapije ili kure biološke terapije. Medijan broja prethodnih kura rituksimabom je bio 2. Ukupna stopa odgovora iznosila je 76% s medijanom trajanja odgovora od 5 mjeseci (29 [95% CI 22,1; 43,1] tjedana).

Multipli mijelom

U prospektivnoj, multicentričnoj, randomiziranoj, otvorenoj studiji bio je uključen 131 bolesnik s uznapredovalim multiplim mijelomom (Durie-Salmon stadij II u progresiji, ili stadij III). Prva linija liječenja sa bendamustinkloridom u kombinaciji sa prednizonom (BP) uspoređivana je s liječenjem s melfalanom i prednizonom (MP). Podnošljivost u obje skupine bila je u skladu s poznatim profilom sigurnosti primjene navedenih lijekova sa značajno većim smanjenjem doze u skupini liječenoj s BP. Doza bendamustinklorida iznosila je 150 mg/m² i.v. na dane 1 i 2, odnosno melfalana 15 mg/m² i.v. na dan 1, svaki u kombinaciji s prednizonom. Trajanje liječenja ovisilo je o odgovoru i iznosilo je prosječno 6,8 u skupini s BP i 8,7 ciklusa u skupini s MP.

Bolesnici liječeni s BP su imali dulji medijan vremena preživljenja bez progresije bolesti od bolesnika liječenih sa MP (15 [95% CI 12-21] prema 12 [95% CI 10-14] mjeseci) ($p=0,0566$). Medijan vremena do neuspjeha liječenja je 14 mjeseci liječenja s BP i 9 mjeseci liječenja s MP. Trajanje remisije je 18

mjeseci liječenjem s BP i 12 mjeseci liječenjem s MP. Razlika u ukupnom preživljenju nije bila značajno različita (35 mjeseci s BP prema 33 mjeseca s MP). Podnošljivost je u obje ispitivane skupine bila u skladu s poznatim sigurnosnim profilom navedenih lijekova sa znatno većim brojem smanjenih doza u ispitivanoj skupini koja je primala BP.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2\beta}$ nakon 30- minutne intravenske infuzije u dozi od 120 mg/m^2 u 12 ispitanika iznosilo je 28,2 minute.

Nakon 30- minutne intravenske infuzije središnji volumen raspodjele iznosio je 19,3 l. Volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske bolus injekcije, iznosio je 15,8-20,5 l. Više od 95% vezano je za proteine plazme (primarno za albumin).

Biotransformacija

Glavni put klirensa bendamustina je hidroliza do monohidroksi- i dihidroksibendamustina. Tvorba N-desmetilbendamustina i gamahidroksibendamustina metabolizmom u jetri uključuje citokrom P450 (CYP) 1A2 izoenzim. Drugi glavni put metabolizma bendamustina uključuje konjugaciju s glutationom.

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

Eliminacija

Srednji ukupni klirens nakon 30 minutne intravenske infuzije u dozi od 120 mg/m^2 tjelesne površine primijenjene na 12 ispitanika iznosio je 639,4 ml/min. Oko 20% primijenjene doze izlučilo se u urin unutar 24 sata. Količine u urinu izlučene su sljedećim redoslijedom monohidroksibendamustin > bendamustin > dihidroksibendamustin > oksidirani metabolit > N-desmetilbendamustin. Primarno se polarni metaboliti eliminiraju putem žuči.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s 30-70% -tnom zahvaćenosti jetre tumorom i blagim oštećenjem funkcije jetre (serumski bilirubin < 1,2 mg/dl), farmakokinetičko ponašanje se nije promijenilo. Nije bilo značajne razlike u odnosu na bolesnike sa normalnom funkcijom jetre i bubrega s obzirom na $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen distribucije i klirens. AUC i ukupni tjelesni klirens bendamustina su obrnuto proporcionalni sa serumskim bilirubinom.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s klirensom kreatinina > 10 ml/min uključujući bolesnike ovisne o dijalizi, nije opažena značajna razlika u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom, obzirom na $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen distribucije i klirens.

Stariji bolesnici

Bolesnici u dobi do 84 godine bili su uključeni u farmakokinetička ispitivanja. Starija dob ne utječe na farmakokinetiku bendamustina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U kliničkim studijama neopažene nuspojave, ali vidljive u životinja koje su bile izložene razinama sličnim razinama u kliničkim ispitivanjima i s mogućom važnosti u kliničkoj uporabi, su kako slijedi:

Histološka ispitivanja na psima pokazala su makroskopski vidljivu hiperemiju sluznica i hemoragiju u intestinalnom traktu. Mikroskopska ispitivanja su pokazala ekstenzivne promjene limfnog tkiva ukazujući na imunosupresiju i tubularne promjene bubrega i testisa, kao i atrofijske, nekrotične promjene epitela prostate.

Studije na životinjama su pokazale da je bendamustin embriotoksičan i teratogen.

Bendamustin inducira aberacije kromosoma i mutagen je *in vivo* kao i *in vitro*. U dugoročnim studijama na ženkama miša bendamustin je kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s onima navedenim u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Otopina za infuziju

Nakon rekonstitucije i razrjeđenja, dokazana je kemijska i fizička stabilnost do 3,5 sati pri 25°C/ 60% relativne vlage te 2 dana na 2°C do 8°C u polietilenskim vrećicama.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije uporabe odgovornost su korisnika te ne smije biti duže od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/ razrjeđivanje (itd.) ne provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (staklo tipa I) od 25 ml s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim flip-top zatvaračem.

Smeđa staklena bočica (staklo tipa I) od 50 ml s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim flip-top zatvaračem.

Bočica od 25 ml s 25 mg bendamustinklorida dostupna je u kutijama s 1, 5, 10 i 20 komada.

Bočica od 50 ml sa 100 mg bendamustinklorida dostupna je u kutijama sa 1 i 5 komada.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom rukovanja bendamustinkloridom mora se izbjegavati inhalaciju, kontakt s kožom i sluznicom (nositi rukavice, zaštitnu odjeću!). Kontaminirani dijelovi tijela moraju se pažljivo isprati vodom i sapunom, oči isprati fiziološkom otopinom. Ako je moguće, preporučljivo je raditi na posebnim sigurnosnim radnim ploham (laminarno strujanje) opremljenim s jednokratnim nepropusnim apsorpcijskim folijama. Trudnice ne smiju rukovati s citostaticima.

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju treba rekonstituirati s vodom za injekcije, razrijediti s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije i tada primijeniti kao intravensku infuziju. Treba koristiti aseptičke tehnike.

1. Rekonstitucija

Prašak treba rekonstituirati odmah nakon otvaranja bočice.

Rekonstituirati svaku bočicu Benmaka koja sadrži 25 mg bendamustinklorida u 10 ml vode za injekcije uz trešnju.

Rekonstituirati svaku bočicu Benmaka koja sadrži 100 mg bendamustinklorida u 40 ml vode za injekcije uz trešnju.

Rekonstituirani koncentrat sadrži 2,5 mg bendamustinklorida po ml i izgleda kao bistra, bezbojna otopina.

2. Razrjeđivanje

Čim se dobije bistra otopina (obično nakon 5 – 10 minuta) potrebno je odmah razrijediti ukupnu preporučenu dozu Benmaka s 0,9%-tnom otopinom NaCl da se dobije konačni volumen od otprilike 500 ml.

Benmak se mora razrijediti s 0,9%-tnom otopinom NaCl i niti s jednom drugom otopinom za injekcije.

3. Primjena

Otopina se primjenjuje infuzijom u venu u trajanju 30 – 60 minuta.

Bočice su samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-537845706

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02.06.2015./ 03.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.08.2025.