

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bendamustin PharmaS 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, kada se rekonstituira prema uputama u dijelu 6.6.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prva linija liječenja kronične limfocitne leukemije (Binet stadij B ili C) u bolesnika u kojih nije prikladna kombinirana kemoterapija s fludarabinom.

Monoterapija indolentnog ne-Hodgkinovih limfoma (NHL) u bolesnika s progresijom bolesti tijekom ili unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom ili protokolom koji sadrži rituksimab.

Prva linija liječenja multiplog mijeloma (Durie-Salmon stadij II s progresijom ili stadij III) u kombinaciji s prednizonom u bolesnika starijih od 65 godina koji ne ispunjavaju uvjete za transplantaciju autolognih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*, SCT) i koji u vrijeme postavljanja dijagnoze imaju kliničku neuropatiju koja isključuje liječenje protokolom koji sadrži talidomid ili bortezomib.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Monoterapija kronične limfocitne leukemije

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

Monoterapija indolentnog ne-Hodgkinovog limfoma refraktornog na rituksimab

120 mg/m² površine tijela na 1. i 2. dan ciklusa; svaka 3 tjedna, barem 6 puta.

Multipli mijelom

120 - 150 mg/m² površine tijela na 1. i 2. dan ciklusa;

60 mg/m² površine tijela prednizona intravenski ili oralno tijekom 1.-4. dana ciklusa, svaka 4 tjedna, barem 3 puta

Poremećaj funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu < 1,2 mg/dl). U bolesnika s umjerenim

oštećenjem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu 1,2-3,0 mg/dl) preporuča se smanjenje doze za 30%.

Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškim poremećajem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu > 3,0 mg/dl) (vidjeti dio 4.3).

Poremećaj funkcije bubrega

Na temelju farmakokinetičkih podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina > 10 ml/min. Iskustvo s bolesnicima s teškim poremećajem funkcije bubrega je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bendamustinklorida u djece nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci nisu dovoljni za davanje preporuke o doziranju.

Stariji bolesnici

Nema dokaza da je potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za intravensku infuziju tijekom 30-60 minuta (vidjeti dio 6.6).

Infuzija se mora primijeniti pod nadzorom kvalificiranog liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapeutika.

Smanjena funkcija koštane srži povezana je s povećanom hematološkom toksičnošću izazvanom primjenom kemoterapeutika. Liječenje se ne smije započeti ako su vrijednosti leukocita pale na < 3000/ μ l i/ili ako su vrijednosti trombocita pale na < 75 000/ μ l (vidjeti dio 4.3).

Liječenje se mora prekinuti ili odgoditi ako vrijednosti leukocita padnu na < 3000/ μ l i/ili vrijednosti trombocita padnu na < 75 000/ μ l. Liječenje se može nastaviti nakon što vrijednosti leukocita narastu na > 4000/ μ l i vrijednosti trombocita na > 100 000/ μ l.

Broj leukocita i trombocita doseže najnižu razinu nakon 14-20 dana, uz regeneraciju nakon 3-5 tjedana. Preporučuje se pomno nadziranje krvne slike tijekom intervala bez terapije (vidjeti dio 4.4).

U slučaju nehematološke toksičnosti smanjenje doze mora se odrediti prema najtežem CTC stupnju toksičnosti prethodnog ciklusa. U slučaju toksičnosti CTC stupnja 3 preporuča se smanjenje doze za 50%. Prekid terapije preporuča se kod toksičnosti CTC stupnja 4.

Ako bolesnik zahtijeva prilagodbu doze, individualno izračunata smanjena doza mora se primijeniti na 1. i 2. dan odgovarajućeg ciklusa liječenja.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Dojenje
- Teško oštećenje jetrene funkcije (bilirubin u serumu > 3,0 mg/dl).
- Žutica
- Teška supresija koštane srži i vrlo niske vrijednosti krvnih stanica (vrijednosti leukocita < 3000/ μ l i/ili trombocita < 75 000/ μ l)
- Veliki operativni zahvati unutar manje od 30 dana od početka liječenja
- Infekcije, osobito ako uključuju leukocitopeniju
- Cijepljenje protiv žute groznice

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija

U bolesnika koji se liječe bendamustinkloridom može se javiti mijelosupresija. U slučaju mijelosupresije povezane s liječenjem, potrebno je barem jednom tjedno nadzirati vrijednosti leukocita, trombocita, hemoglobina i neutrofila. Prije započinjanja sljedećeg ciklusa, preporučuju se sljedeći parametri: vrijednost leukocita > 4000/ μ l i/ili trombocita > 100 000/ μ l.

Infekcije

Uz primjenu bendamustinklorida pojavile su se ozbiljne i smrtonosne infekcije, uključujući bakterijske (sepsa, upala pluća) i oportunističke infekcije poput pneumocistične upale pluća uzrokovane bakterijom *Pneumocystis jirovecii* (PJP), infekcije 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/ μ l) i nizak broj CD4-pozitivnih T-stanica (pomagačke T-stanice) (< 200/ μ l) najmanje 7-9 mjeseci po završetku liječenja. Limfocitopenija i deplecija CD4-pozitivnih T-stanica su izraženiji kada se bendamustin kombinira s rituksimabom. Bolesnici koji nakon liječenja bendamustinkloridom imaju limfopeniju i snižene vrijednosti CD4-pozitivnih T-stanica osjetljiviji su na (oportunističke) infekcije. U slučaju niskog broja CD4-pozitivnih T-stanica (< 200/ μ l), treba razmotriti profilaksu za pneumocističnu upalu pluća uzrokovanu bakterijom *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Sve bolesnike je tijekom cijelog liječenja potrebno nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma. Bolesnike je potrebno savjetovati da žurno prijave nove simptome infekcije, uključujući vrućicu i simptome respiratornih bolesti. Kod znakova (oportunističkih) infekcija potrebno je razmotriti prekid primjene bendamustinklorida.

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

Prijavljena je 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 kožne 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 antitumorskim lijekovima te se stoga uzročna povezanost ne može precizno utvrditi. Kad se pojave kožne reakcije, one mogu biti progresivne te se pogoršati daljnjim liječenjem. Ako su kožne reakcije progresivne, primjenu bendamustinklorida potrebno je prekinuti ili obustaviti. Kod teških kožnih reakcija, ako se sumnja na uzročnu povezanost s bendamustinkloridom, liječenje se mora prekinuti.

Srčani poremećaji

Tijekom liječenja bendamustinkloridom moraju se pomno nadzirati koncentracije kalija u krvi te se u slučaju vrijednosti $K^+ < 3,5$ mEq/l, mora dati nadomjeske kalija i kontrolirati EKG. Zabilježeni su slučajevi infarkta miokarda i zatajenja srca sa smrtnim ishodom prilikom liječenja s bendamustinom. Bolesnike s postojećom bolesti srca ili s bolesti srca u anamnezi potrebno je pomno nadzirati.

Mučnina, povraćanje

Za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja može se dati antiemetik.

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 primjena lijekova koji smanjuju razinu mokraćne kiseline u krvi (alopurinola i razburikaze). Međutim, kod istodobne primjene bendamustina i alopurinola prijavljeno je nekoliko slučajeva Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize.

Anafilaksija

Infuzijske reakcije na bendamustinklorid često su se javljale u kliničkim ispitivanjima. Simptomi su uglavnom blagi i uključuju vrućicu, zimicu, svrbež i osip. U rijetkim slučajevima zabilježene su teške anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije. Bolesnike se nakon prvog ciklusa liječenja mora ispitati o simptomima koji bi ukazivali na infuzijsku reakciju. U bolesnika u kojih se prethodno javila infuzijska reakcija, potrebno je u sljedećim ciklusima razmotriti mjere za sprječavanje teških reakcija, koje uključuju primjenu antihistaminika, antipiretika i kortikosteroida.

Bolesnicima u kojih se javila alergijska reakcija trećeg ili težeg stupnja nije se u pravilu ponavljala terapija.

Kontracepcija

Bendamustinklorid je teratogen i mutagen.

Žene ne smiju zanijeti tijekom liječenja. Muški bolesnici ne smiju začeti dijete tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja. Moraju zatražiti savjet o pohranjivanju sperme prije liječenja bendamustinkloridom, obzirom na moguću ireverzibilnu neplodnost (vidjeti dio 4.6.).

Ekstravazacija

U slučaju ekstravazacije, infuziju se mora odmah prekinuti. Iglu treba ukloniti nakon kratke aspiracije. Nakon toga potrebno je ohladiti zahvaćeno tkivo. Ruku je potrebno podignuti. Ne postoji jasna korist primjene dodatnih mjera, poput primjene kortikosteroida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena *in-vivo* ispitivanja interakcija.

Kada se bendamustinklorid kombinira s mijelosupresivnim lijekovima, može se pojačati učinak bendamustinklorida i/ili istodobno primijenjenih lijekova na koštanu srž. Svako liječenje koje pogoršava opće stanje bolesnika ili pogoršava funkciju koštane srži može pojačati toksičnost bendamustinklorida.

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

Citostatici mogu smanjiti stvaranje antitijela nakon cijepljenja živim virusom i povećati rizik od infekcije koja može dovesti do smrtnog ishoda. Rizik je veći u bolesnika koji su već imunosuprimirani zbog osnovne bolesti.

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Bendamustin PharmaS.

Muškarce koji se liječe bendamustinom također treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nedostatni su podaci o primjeni bendamustinklorida u trudnica. U nekliničkim ispitivanjima bendamustinklorid je bio embrioletalan/fetoletalan, teratogen i genotoksičan (vidjeti dio 5.3). Tijekom trudnoće, bendamustinklorid se smije primjenjivati samo ako je to stvarno neophodno. Majku se mora upozoriti o mogućim rizicima za plod. Ako je liječenje bendamustinom apsolutno neophodno tijekom trudnoće, ili je trudnoća nastupila tijekom liječenja, bolesnicu je potrebno informirati o rizicima za nerođeno dijete i pažljivo nadzirati. Potrebno je razmotriti mogućnost genetskog savjetovanja.

Plodnost

Potrebno je zatražiti savjet o pohranjivanju sperme prije liječenja, zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uzrokovane liječenjem bendamustinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bendamustin u majčino mlijeko te je stoga bendamustin kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja bendamustinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bendamustin značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja bendamustinom, prijavljena je ataksija, periferna neuropatija i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora uputiti da izbjegavaju potencijalno opasne radnje, kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima, ako primijete navedene simptome.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave bendamustina su hematološke nuspojave (leukopenija, trombocitopenija), dermatološka toksičnost (alergijske reakcije), opći simptomi (vrućica), gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje).

U tablici ispod navedeni su podaci dobiveni kod primjene bendamustinklorida.

MedDRA klasifikacija 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	infekcija (NDS)* oportunistička infekcija (uključujući herpes zoster,		pneumonija uzrokovana <i>Pneumocystis jirovecii</i>	sepsa	primarna atipična pneumonija	

MedDRA klasifikacija 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)
	citomegalovirus, hepatitis B)					
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		sindrom lize tumora	mijelodisplastični sindrom, akutna mijeloidna leukemija			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija (NDS)*, trombocitopenija, limfopenija	hemoragija, anemija, neutropenija	pancitopenija	zatajenje koštane srži	hemoliza	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (NDS)*		anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija	anafilaktički šok	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	nesanica omaglica		somnolencija, afonija	disgeuzija, parestezija, periferna senzorna neuropatija, antikolinergički sindrom, neurološki poremećaji, ataksija, encefalitis	
Srčani poremećaji		srčana disfunkcija, kao što su palpitacije, angina pektoris, aritmija	perikardijalni izljev, infarkt miokarda, zatajenje srca		tahikardija	fibrilacija atriya
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija		akutno zatajenje cirkulacije	flebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		plućna disfunkcija			plućna fibroza	pneumonitis, krvarenje plućnih alveola
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	dijareja, konstipacija, stomatitis			hemoragijski ezofagitis, gastrointestinalno krvarenje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, kožni poremećaji (NDS)*, urtikarija		eritem, dermatitis, pruritus, makularno-papularni osip, hiperhidroza		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim

MedDRA klasifikacija 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)
						simptomima (DRESS)*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja			neploidnost	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	upala sluznice, umor, pireksija	bol, zimica, dehidracija, anoreksija			višestruko zatajivanje organa	
Pretrage	snižena razina hemoglobina, povišena razina kreatinina, povišena razina ureje	povišena razina AST, povišena razina ALT, povišena razina alkalne fosfataze, povišena razina bilirubina, hipokalijemija				
Poremećaji jetre i žuči						zatajenje funkcije jetre

NDS = nije drugačije specificirano

* u kombinaciji s rituksimabom

Opis odabranih nuspojava

Prijavljeni su izolirani slučajevi nekroze nakon nehotične ekstravaskularne primjene, sindroma lize tumora i anafilaksije.

Povećan je rizik od mijelodisplastičnog sindroma i akutnih mijeloidnih leukemija u bolesnika liječenih alkilirajućim lijekovima (uključujući bendamustin). Sekundarna zloćudna bolest može se 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Nakon primjene infuzije bendamustinklorida, tijekom 30 minuta, jednom svaka 3 tjedna, najviša podnošljiva doza bila je 280 mg/m². Učinci na srce CTC stupnja 2, kompatibilni s ishemijskim promjenama u EKG-u smatraju se kritičnima za ograničenje doze.

U drugom ispitivanju infuzije bendamustinklorida, tijekom 30 minuta, na 1. i 2. dan, svaka 3 tjedna, najviša podnošljiva doza bila je 180 mg/m². Trombocitopenija stupnja 4 predstavljala je toksičnost koja ograničava dozu. Kardiotoksičnost nije ograničavala dozu u ovom protokolu doziranja.

Mjere liječenja

Nema specifičnog antidota. Transplantacija koštane srži i transfuzije (trombocita, koncentriranih eritrocita) ili primjena hematoloških faktora rasta mogu se koristiti kao djelotvorne mjere kojima se kontroliraju hematološke nuspojave.

Bendamustinklorid i njegovi metaboliti dijaliziraju se u vrlo maloj količini.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajući pripravci, ATK oznaka: L01AA09

Bendamustinklorid je alkilirajući antitumorski lijek s jedinstvenim djelovanjem. Antineoplastično i citocidno djelovanje bendamustinklorida temelji se primarno na križnom povezivanju jednostrukih i dvostrukih lanaca DNK reakcijom alkiliranja. Kao rezultat, dolazi do poremećaja replikacije, sinteze i popravka DNK.

Antitumorsko djelovanje bendamustinklorida pokazalo se u nekoliko *in vitro* ispitivanja na različitim linijama humanih tumorskih stanica (rak dojke, rak pluća nemalih stanica i malih stanica, karcinom jajnika i različite leukemije) i *in vivo* u različitim eksperimentalnim tumorskim modelima s tumorima mišjeg, štakorskog i humanog podrijetla (melanom, rak dojke, sarkom, limfom, leukemija i rak pluća malih stanica).

Bendamustinklorid je pokazao profil aktivnosti u humanim tumorskim staničnim linijama različit od drugih alkilirajućih lijekova. Pokazalo se da djelatna tvar ne razvija ili razvija vrlo slabu križnu rezistenciju u humanim tumorskim staničnim linijama uz različite mehanizme rezistencije, barem djelomično zbog relativno postojane interakcije s DNK. Dodatno, u kliničkim ispitivanjima se pokazalo da nema potpune križne rezistencije bendamustina s antraciklinima, alkilirajućim lijekovima ili rituksimabom. Međutim, broj ispitivanih bolesnika je malen.

Kronična limfocitna leukemija

Provedeno je jednostruko otvoreno ispitivanje koje uspoređuje bendamustin s klorambucilom kao potpora primjeni bendamustina u kroničnoj limfocitnoj leukemiji. U prospektivnom, multicentričnom randomiziranom ispitivanju, uključeno je 319 prethodno neliječenih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom stadija B ili C po Binetu, kojima je bilo potrebno liječenje. Prva linija liječenja bendamustinkloridom u dozi od 100 mg/m², primijenjenim intravenski na dane 1 i 2 (BEN) uspoređena je s liječenjem klorambucilom (CLB) 0,8 mg/kg na dane 1 i 15 tijekom 6 ciklusa u oba kraka ispitivanja. Bolesnici su primili alopurinol kako bi se spriječio sindrom lize tumora.

Bolesnici koji su primili BEN imali su značajno dulji medijan preživljenja bez progresije u odnosu na bolesnike koji su primali CLB (21,5 prema 8,3 mjeseca, $p < 0,0001$ pri zadnjem praćenju). Ukupno preživljenje nije se statistički značajno razlikovalo (nije postignut medijan). Medijan trajanja remisije bio je 19 mjeseci uz BEN i 6 mjeseci uz CLB ($p < 0,0001$). Procjena sigurnosti u oba kraka ispitivanja nije pokazala nuspojave neočekivane prirode ili učestalosti. Doza BEN smanjena je u 34% bolesnika. Liječenje BEN-om prekinulo je 3,9% bolesnika zbog alergijske reakcije.

Indolentni ne-Hodgkinovi limfomi

Indikacija za indolentne ne-Hodgkinove limfome temelji se na dva nekontrolirana ispitivanja faze II. U pivotalnom, prospektivnom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju 100 bolesnika s indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom B-stanica otpornim na liječenje rituksimabom kao monoterapijom ili u kombinaciji, primilo je BEN kao monoterapiju. Bolesnici su primili medijan od 3 prethodna ciklusa kemoterapije ili biološke terapije, te medijan od 2 ciklusa terapije koji su uključivali rituksimab. Nije bilo odgovarajućeg odgovora na liječenje rituksimabom i došlo je do progresije bolesti unutar 6 mjeseci nakon terapije rituksimabom. Doza BEN bila je 120 mg/m², primijenjena intravenski na dane 1 i 2 te je planirano najmanje 6 ciklusa. Trajanje liječenja ovisilo je o odgovoru (planirano 6 ciklusa). Ukupna stopa odgovora bila je 75% uključujući 17% potpunih (CR i CRu) i 58% djelomičnih

odgovora kako je procijenilo neovisno povjerenstvo. Medijan trajanja remisije je bio 40 tjedana. Općenito, BEN se bolje podnosio kada se primjenjivao u ovoj dozi i rasporedu.

Dodatna potpora indikaciji je drugo prospektivno, multicentrično, otvoreno ispitivanje koje je uključivalo 77 bolesnika. Populacija bolesnika bila je heterogenija, uključujući: indolentne ili transformirane ne-Hodgin limfome B stanica otporne na liječenje rituksimabom u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji. Nije bilo odgovarajućeg odgovora na liječenje rituksimabom ili je došlo do progresije unutar 6 mjeseci nakon terapije rituksimabom ili su imali nuspojave na prethodno liječenje rituksimabom. Bolesnici su primili medijan od 3 prethodna ciklusa kemoterapije ili biološke terapije te medijan od 2 ciklusa terapije koji su uključivali rituksimab. Ukupna stopa odgovora na BEN bila je 76% s medijanom trajanja odgovora od 5 mjeseci (29 [95% interval pouzdanosti 22,1; 43,1] tjedana).

Multipli mijelom

U prospektivnom, multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju uključen je 131 bolesnik s uznapredovanim multiplim mijelomom (Durie-Salmonov stadij II s progresijom ili stadij III). Prva linija liječenja bendamustinkloridom u kombinaciji s prednizonom (BP) uspoređivana je s liječenjem melfalanom i prednizonom (MP). Niti podobnost za transplantaciju niti prisutnost specifičnih komorbiditeta nisu bili značajni za uključivanje u ispitivanje. Primjenjivala se intravenska doza bendamustinklorida od 150 mg/m² na 1. i 2. dan ciklusa ili intravenska doza melfalana od 15 mg/m² na 1. dan ciklusa, oba u kombinaciji s prednizonom. Trajanje liječenja ovisilo je o odgovoru i iznosilo je prosječno 6,8 ciklusa u BP skupini i 8,7 ciklusa u MP skupini.

Bolesnici s BP terapijom imali su dulji medijan preživljenja bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike s MP, 15 [95% interval pouzdanosti 12-21] prema 12 [95% interval pouzdanosti 10-14] mjeseci (p=0,0566). Medijan vremena do neuspjeha liječenja bio je 14 mjeseci s BP i 9 mjeseci s MP. Trajanje remisije bilo je 18 mjeseci s BP i 12 mjeseci s MP. Razlika u ukupnom preživljenju nije bila statistički značajna (35 mjeseci BP prema 33 mjeseca MP). Podnošljivost u oba kraka ispitivanja bila je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom navedenih lijekova sa značajno većim smanjenjem doze u BP kraku ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Poluvrijeme eliminacije $t_{1/2}$ nakon 30 minuta intravenske infuzije doze od 120 mg/m² površine tijela u 12 ispitanika bilo je 28,2 minute.

Nakon 30 minuta intravenske infuzije središnji volumen distribucije bio je 19,3 l. U stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske bolus injekcije volumen distribucije iznosio je od 15,8 do 20,5 l.

Više od 95% tvari veže se na proteine plazme (prvenstveno albumin).

Biotransformacija

Glavni put klirensa bendamustina je hidroliza do monohidriksibendamustina i dihidroksibendamustina. Stvaranje N-desmetilbendamustina i gamahidroksibendamustina metabolizmom u jetri uključuje izoenzim 1A2 citokroma P450 (CYP). Drugi značajni put metabolizma bendamustina uključuje konjugaciju s glutationom.

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

Eliminacija

Srednji ukupni klirens nakon 30 minuta intravenske infuzije doze od 120 mg/m² površine tijela u 12 ispitanika bio je 639,4 ml/minuti. Oko 20% primijenjene doze izlučilo se putem urina unutar 24 h.

Količine izlučene u urinu bile su u padajućem nizu: monohidroksibendamustin > bendamustin > dihidroksibendamustin > oksidirani metabolit > N-desmetilbendamustin. Putem žuči eliminiraju se primarno polarni metaboliti.

Poremećaj funkcije jetre

U bolesnika s 30-70%-tnom tumorskom infiltracijom jetre i blagim poremećajem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu < 1,2 mg/dl) farmakokinetičke značajke nisu se promijenile. Nije bilo značajne razlike u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre i bubrega obzirom na C_{max} , t_{max} ,

AUC, $t_{1/2}$, volumen distribucije i klirens. AUC i ukupni klirens bendamustina obrnuto su proporcionalni vrijednostima bilirubina u serumu.

Poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika s klirensom kreatinina >10 ml/min, uključujući i bolesnike na dijalizi, nije bilo značajne razlike u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre i bubrega, obzirom na vrijednosti C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2}$, volumen distribucije i klirens.

Starije osobe

U farmakokinetička ispitivanja uključeni su ispitanici u dobi do 84 godine. Starija životna dob ne utječe na farmakokinetiku bendamustina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim kliničkim razinama ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Histološke pretrage u pasa pokazale su makroskopski vidljivu hiperemiju sluznice i hemoragiju u gastrointestinalnom sustavu. Mikroskopske pretrage pokazale su opsežne promjene limfnog tkiva, ukazujući na imunosupresiju i tubularne promjene na bubrezima i testisima, kao i na atrofične, nekrotične promjene na epitelu prostate.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je bendamustin embriotoksičan i teratogen.

Bendamustin inducira aberacije kromosoma i pokazuje mutagenost *in vivo* i *in vitro*. U dugotrajnim ispitivanjima u ženki miševa bendamustin je kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Prašak je potrebno rekonstituirati odmah nakon otvaranja bočice.

Rekonstituirani koncentrat potrebno je odmah razrijediti s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida.

Otopina za infuziju

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3,5 sati na $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RV i tijekom 2 dana na $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ u polietilenskim vrećama.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora iskoristiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije primjene su odgovornost korisnika i uobičajeno ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri $2^{\circ}-8^{\circ}\text{C}$, osim ako rekonstitucija/razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice 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 tipa I od 25 ml s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom sa zaštitnim poklopcem.

Smeđa staklena bočica tipa I od 50 ml s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom sa zaštitnim poklopcem.

Bendamustin PharmaS je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 5, 10 i 20 bočica s 25 mg bendamustinklorida te 1 i 5 bočica koje sadrže 100 mg bendamustinklorida.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pri rukovanju s bendamustinkloridom, mora se izbjegavati inhalacija, kontakt s kožom ili sluznicom (nositi rukavice i zaštitnu odjeću!). Kontaminirani dijelovi tijela moraju se pažljivo isprati vodom i sapunom. Oči se moraju isprati fiziološkom otopinom. Ako je moguće, preporučuje se rad na posebnim sigurnosnim radnim ploham (laminarni protok) s vodonepropusnom, apsorbirajućom folijom za jednokratnu uporabu. Trudnice među osobljem ne smiju rukovati citostaticima.

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati s vodom za injekcije, a zatim razrijediti s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida i tada primijeniti putem intravenske infuzije. Kod pripreme otopina potrebno je koristiti aseptičku tehniku.

1. Rekonstitucija

Prašak je potrebno rekonstituirati neposredno nakon otvaranja bočice.

Svaka bočica lijeka Bendamustin PharmaS koja sadrži 25 mg bendamustinklorida rekonstituira se s 10 ml vode za injekcije uz protresanje bočice.

Svaka bočica lijeka Bendamustin PharmaS koja sadrži 100 mg bendamustinklorida rekonstituira se s 40 ml vode za injekcije uz protresanje bočice.

1 ml rekonstituiranog koncentrata sadrži 2,5 mg bendamustinklorida i izgleda kao bistra bezbojna otopina.

2. Razrjeđivanje

Čim se dobije bistra otopina (obično nakon 5-10 minuta), odmah razrijedite ukupnu preporučenu dozu lijeka Bendamustin PharmaS s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida kako bi se postigao ukupni volumen od približno 500 ml.

Bendamustin PharmaS se mora razrijediti isključivo s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida i niti s bilo kojom drugom otopinom za injekciju.

3. Primjena

Otopina se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom 30-60 minuta.

Bočice su namijenjene isključivo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-823301419

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. siječnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. srpnja 2021.