

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bendamustin Teva 2,5 mg/ml prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 2,5 mg bendamustinklorida kada se rekonstituira prema uputama u dijelu 6.6.

Jedna bočica od 26 ml sadrži 25 mg bendamustinklorida.

Jedna bočica od 60 ml sadrži 100 mg bendamustinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Liofilizirani prašak bijele do gotovo bijele boje.

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-Hodgkinova limfoma (NHL) u bolesnika s progresijom bolesti tijekom liječenja ili unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom ili režimom 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 i koji u vrijeme postavljanja dijagnoze imaju kliničku neuropatiju koja onemogućava uporabu talidomida ili bortezomiba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Monoterapija kronične limfocitne leukemije

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

Monoterapija indolentnog ne-Hodgkinova limfoma refraktornog na rituksimab

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

Multipli mijelom

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

prednizon intravenski ili oralno u količini od 60 mg/m² površine tijela od 1. do 4. dana ciklusa, svaka 4 tjedna barem 3 puta.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem 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) preporučuje se smanjenje doze za 30 %.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bendamustinklorida u djece nisu utvrđene. 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 kemoterapije. Liječenje se ne smije započeti ako su vrijednosti leukocita pale na < 3000/μl i/ili ako su vrijednosti trombocita pale na < 75 000/μl (vidjeti dio 4.3).

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

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 preporučuje se smanjenje doze za 50 %. Prekid liječenja preporučuje 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 i razrjeđivanju lijeka prije upotrebe, 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 velike promjene u broju krvnih stanica (vrijednosti leukocita < 3000/μl i/ili trombocita < 75 000/μl)
- Veliki operativni zahvati unutar manje od 30 dana prije 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/μl i/ili trombocita > 100 000/μl.

Infekcije

Kod primjene bendamustinklorida pojavile su se ozbiljne i fatalne infekcije, uključujući bakterijske (sepsa, pneumonia) 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 bendamustin hidrokloridom može uzrokovati produljenu limfocitopeniju (< 600/μl) i smanjen broj CD4-pozitivnih T-stanica (pomagačkih T-stanica) (< 200/μl) najmanje 7 do 9 mjeseci nakon završetka liječenja. Limfocitopenija i deplecija CD4-pozitivnih T-stanica izraženije su kada se bendamustinklorid kombinira s rituksimabom. Nakon liječenja bendamustinkloridom, bolesnici s limfopenijom i smanjenim brojem CD4-pozitivnih T-stanica osjetljiviji su na (oportunistične) infekcije. U slučaju niskog broja CD4-pozitivnih T-limfocita (<200/μl), treba razmotriti profilaksu pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Sve bolesnike je tijekom liječenja potrebno nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave nove znakove infekcije, uključujući vrućicu ili respiratorne simptome. Ukoliko se pojave znakovi (oportunistične) infekcije, potrebno je razmotriti prekid liječenja bendamustinkloridom. 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.

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. Ovi događaji uključivali su osip, toksične kožne reakcije i bulozni egzantem. Tijekom primjene bendamustinklorida prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), neki od njih sa smrtnim ishodom. Liječnici koji propisuju terapiju moraju savjetovati bolesnike o znakovima i simptomima ovih reakcija i upozoriti ih da moraju odmah tražiti liječničku pomoć ukoliko se ovi simptomi jave. Neki su se slučajevi javili kod primjene bendamustinklorida u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima pa se povezanost ne može točno utvrditi. Kad se jave kožne reakcije, one mogu biti progresivne i pojačavati se s daljnjim liječenjem. Ako su kožne reakcije progresivne, potrebno je privremeno ili trajno prekinuti primjenu

bendamustinklorida. Kod teških kožnih reakcija za koje se sumnja na povezanost s bendamustinkloridom, liječenje se mora prekinuti.

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.

Srčani poremećaji

Tijekom liječenja bendamustinkloridom mora se pomno nadzirati koncentracija kalija u krvi bolesnika sa srčanim poremećajima te je u slučaju vrijednosti $K^+ < 3,5$ mEq/l potrebno dati nadomjestke kalija i napraviti EKG.

Zabilježeni su smrtni slučajevi infarkta miokarda i zatajenja srca tijekom liječenja bendamustinkloridom. Potrebno je pomno pratiti bolesnike s postojećom bolesti srca ili povijesti bolesti srca.

Mučnina, povraćanje

Za simptomatsko liječenje mučnine i povraćanja može se dati antiemetik.

Sindrom lize tumora

Kod bolesnika u kliničkim ispitivanjima zabilježen je sindrom lize tumora povezan s primjenom bendamustinklorida. Najčešće nastupa unutar 48 sati nakon prve doze bendamustinklorida, a bez intervencije može dovesti do akutnog zatajenja bubrega i smrti. Prije terapije potrebno je razmotriti preventivne mjere kao što su primjerena hidracija, pomno nadziranje biokemijskih parametara krvi, osobito razine kalija i mokraćne kiseline, te primjenu lijekova koji smanjuju razinu mokraćne kiseline u krvi (alopurinola i razburikaze). Zabilježeno je nekoliko slučajeva Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize prilikom istodobne primjene bendamustina i alopurinola.

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 terapije mora ispitati o simptomima koji mogu ukazivati na infuzijsku reakciju. Kod bolesnika u kojih se prethodno javila infuzijska reakcija u sljedećim ciklusima potrebno je razmotriti mjere za sprječavanje teških reakcija, koje uključuju antihistaminike, antipiretike i kortikosteroide. Bolesnicima u kojih se javila alergijska reakcija trećeg ili težeg stupnja u pravilu se nije ponavljala terapija.

Kontracepcija

Bendamustinklorid je teratogen i mutagen.

Žene ne smiju zanijeti tijekom liječenja. Muški bolesnici ne smiju začeti dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja. Zbog moguće ireverzibilne neplodnosti prije liječenja bendamustinkloridom trebali bi zatražiti savjet o pohranjivanju sperme.

Ekstravazacija

Ekstravazalna injekcija mora se odmah prekinuti. Iglu treba ukloniti nakon kratke aspiracije. Nakon toga potrebno je ohladiti zahvaćeno tkivo. Ruku je potrebno podignuti. Ne postoji jasna korist od 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 oštećuje 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 sustava citokroma P450 (CYP) (vidjeti dio 5.2). Stoga, postoji mogućnost interakcija s CYP1A2 inhibitorima, kao što su fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir ili cimetidin.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Plodnost

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i prije i tijekom terapije bendamustinom.

Muškarce koji se liječe bendamustinkloridom treba savjetovati da ne začnu dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prekida istoga. Potrebno je zatražiti savjet o pohranjivanju sperme prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uzrokovane terapijom bendamustinkloridom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bendamustinklorid u majčino mlijeko te je stoga 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

Bendamustin uvelike utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, Ataksija, periferna neuropatija i somnolencija su prijavljene tijekom liječenja bendamustinkloridom (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 bendamustinklorida su hematološke nuspojave (leukopenija, trombocitopenija), dermatološka toksičnost (alergijske reakcije), opći simptomi (vrućica), gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje).

U donjoj su tablici navedeni podaci dobiveni s bendamustinkloridom.

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 <1/1 000	Vrlo rijetko <1/10 000	nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija NDS, oportunistička infekcija (uključujući herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Pneumonija uzrokovana Pneumocystis jirovecii	Sepsa	Primarna atipična pneumonija	
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, zatajivanje srca		Tahikardija	Fibrilacija atriya
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija, hipertenzija		Akutno zatajenje cirkulacije	Flebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Plućna disfunkcija			Plućna fibroza	Pneumonitis, plućno alveolarno krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	Proljev, konstipacija, stomatitis			Hemoragijski ezofagitis, gastrointestinalno krvarenje	
Poremećaji jetre i žuči						Zatajenje funkcije jetre
Poremećaji kože i		Alopecija, kožni		Eritem, dermatitis,		Stevens-Johnsonov

potkožnog tkiva		poremećaji NDS, urtikarija		pruritus, makularno-papularni osip, hiperhidroza		sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS) *
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Amenoreja			Neplodnost	
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 bubrega i mokraćnog sustava						Zatajenje bubrega, nefrogeni dijabetes insipidus

NDS= nije drugačije specificirano

* = kombinacijska terapija s rituksimabom

Opis izdvojenih nuspojava

Zabilježeni su izolirani slučajevi nekroze nakon nehotične ekstravaskularne primjene te 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 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nakon primjene infuzije bendamustinklorida u trajanju od 30 minuta jednom svaka 3 tjedna, najviša podnošljiva doza bila je 280 mg/m². Pojavili su se kardijalni događaji CTC stupnja 2 kompatibilni s ishemijskim promjenama u EKG-u koji su se smatrali ograničavajućim za dozu.

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

Mjere liječenja

Nema specifičnog antidota. Transplantacija koštane srži i transfuzija (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 mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajuća sredstva, 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 alkiliranjem. Kao rezultat, dolazi do poremećaja funkcija DNK matriksa, sinteze i reparacije DNK. Antitumorsko djelovanje bendamustinklorida pokazalo se u nekoliko *in vitro* ispitivanja na različitim linijama humanih tumorskih stanica (rak dojke, rak pluća malih stanica i malih stanica, rak 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. Osim toga, u kliničkim se ispitivanjima pokazalo da nema potpune križne rezistencije bendamustina s antraciklinima, alkilirajućim lijekovima ili rituksimabom. Međutim, broj procijenjenih bolesnika je malen.

Kronična limfocitna leukemija

Indikacija za primjenu u kroničnoj limfocitnoj leukemiji je potpomognuta jednostrukim otvorenim ispitivanjem koje je uspoređivalo bendamustin s klorambucilom. U prospektivno, multicentrično randomizirano ispitivanje bilo je uključeno 319 prethodno neliječenih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom stadija B ili C po Binetu kojima je bila potrebna terapija. 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 obje ispitivane skupine. 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 naspram 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 obje ispitivane skupine nije pokazala nuspojave neočekivane prirode i učestalosti. Doza BEN-a 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 osnovnom, 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 prethodno primili medijan od 3 ciklusa kemoterapije ili biološke terapije. Medijan broja ciklusa terapije koji su uključivali rituksimab bio je 2. Bolesnici nisu imali odgovor ili progresiju bolesti unutar 6 mjeseci nakon liječenja rituksimabom. Doza BEN-a bila je 120 mg/m^2 , 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 općenito dobro podnosio kada se primjenjivao u ovoj dozi i režimu.

Dodatna potpora indikaciji je drugo prospektivno, multicentrično, otvoreno ispitivanje koje je uključivalo 77 bolesnika. Populacija bolesnika bila je heterogenija, uključujući: indolentne ili transformirane ne-Hodgkin limfome B-stanica otporne na liječenje rituksimabom u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji. Bolesnici nisu imali odgovor ili progresiju bolesti unutar 6 mjeseci ili su imali nuspojave na prethodno liječenje rituksimabom. Bolesnici su prethodno primili medijan od 3 ciklusa kemoterapije ili biološke terapije. Medijan broja ciklusa terapije koji su uključivali rituksimab bio je 2. Ukupna stopa odgovora bila je 76 % s medijanom trajanja odgovora od 5 mjeseci (29 [95 % CI 22,1; 43,1] tjedana).

Multipli mijelom

U prospektivno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje bio je uključen 131 bolesnik s uznapredovanim multiplim mijelomom (Durie-Salmonov stadij II s progresijom ili stadij III). Prva linija terapije bendamustinkloridom u kombinaciji s prednizonom (BP) uspoređivana je s liječenjem 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 BP. Primjenjivana je intravenska doza bendamustinklorida od 150 mg/m^2 na 1. i 2. dan ciklusa ili intravenska doza melfalana od 15 mg/m^2 na 1. dan ciklusa, svaki u kombinaciji s prednizonom. Trajanje liječenja ovisilo je o odgovoru i iznosilo je prosječno 6,8 ciklusa u skupini BP i 8,7 ciklusa u skupini MP.

Bolesnici na terapiji BP-om imali su dulji medijan preživljenja bez progresije bolesti u odnosu na bolesnike liječene MP-om (15 [95 % CI 12-21] naspram 12 [95 % CI 10-14] mjeseci) ($p=0,0566$). Medijan vremena do neuspjeha liječenja bio je 14 mjeseci s BP-om i 9 mjeseci s MP-om. Trajanje remisije bilo je 18 mjeseci s BP-om i 12 mjeseci kod liječenja s MP-om. Razlika u ukupnom preživljenju nije bila statistički značajna (35 mjeseci za BP naspram 33 mjeseca za 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 $t_{1/2B}$ nakon 30 minuta intravenske infuzije doze od 120 mg/m^2 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 na albumin).

Biotransformacija

Glavni put klirensa bendamustina je hidroliza do monohidroksibendamustina 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/minuta. 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 se eliminiraju primarno polarni metaboliti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s 30 do 70-postotnom tumorskom infiltracijom jetre i blagim oštećenjem 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 s obzirom na C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2B}, volumen distribucije i klirens. AUC i ukupni klirens bendamustina obrnuto su proporcionalni vrijednostima bilirubina u serumu.

Oštećenje 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_{1/2B}, volumen distribucije i klirens.

Starije osobe

U farmakokinetička ispitivanja bili su uključeni ispitanici stari 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 sličnima kliničkim razinama ekspozicije 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* kao 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

Neotvoren: 3 godine

Rekonstituirani koncentrat

Prašak je potrebno rekonstituirati odmah nakon otvaranja bočice.

Rekonstituirani koncentrat potrebno je odmah razrijediti s 0,9% otopinom natrijeva klorida (vidjeti dio 6.6).

Otopina za infuziju

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 3,5 sati pri 25°C/60 % relativne vlažnosti, u uobičajenim uvjetima osvjetljenosti i tijekom 2 dana pri temperaturi od 2°C do 8 °C zaštićeno od svjetla u polietilenskim vrećama.

S mikrobiološkog gledišta, otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2-8°C osim ako se postupak rekonstitucije/razrjeđenja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvoren: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jantarne staklene bočice tipa I od 26 ml ili od 60 ml s gumenim liofilizacijskim čepom tipa I (od bromobutila) i aluminijskom kapicom s polipropilenskim poklopcem. Bočice mogu biti obložene zaštitnom navlakom.

Bočice od 26 ml sadrže 25 mg bendamustinklorida i dostupne su u pakiranjima od 1, 5, 10 i 20 bočica. Bočice od 60 ml sadrže 100 mg bendamustinklorida i dostupne su u pakiranjima od 1 i 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pri rukovanju lijekom Bendamustin Teva, mora se izbjegavati inhalacija, kontakt s kožom ili sluznicama (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 treba rekonstituirati s vodom za injekcije, a zatim razrijediti sa 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekcije i tada primijeniti putem intravenske infuzije. Potrebno je slijediti aseptičnu tehniku.

1. Rekonstitucija

Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka od 26 ml koja sadrži 25 mg bendamustinklorida u 10 ml vode za injekciju uz trešnju;

Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka od 60 ml koja sadrži 100 mg bendamustinklorida u 40 ml vode za injekciju 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), odmah razrijedite ukupnu preporučenu dozu lijeka Bendamustin Teva s 0,9% otopinom NaCl da se dobije konačni volumen od približno 500 ml. Bendamustin Teva se mora razrijediti isključivo otopinom 0,9% NaCl te ni sa kojom drugom otopinom za injekciju. Bendamustin Teva se ne smije miješati u infuziji s drugim tvarima.

3. Primjena

Otopina se primjenjuje putem intravenske infuzije tijekom 30-60 minuta. Bočice su namijenjene isključivo za jednokratnu uporabu.

Lijek se ne smije upotrebljavati ako se uoče bilo koji vidljivi znakovi kvarenja ili oštećenja bočica. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, potrebno je vizualno pregledati proizvod kako bi se utvrdilo je li došlo do stvaranja čestica ili do promjene boje. Otopina se smije upotrebljavati samo ako je bistra i ne sadrži čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5, Haarlem
2031 GA
Nizozemska

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

HR-H-831944969

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02. studeni 2018./ 24. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.07.2023.