

**UPUTSTVO ZA LEK**

Benmak®, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 25 mg  
Pakovanje: bočica staklena, 5 x 25 mg  
Benmak®, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg  
Pakovanje: bočica staklena, 5 x 100 mg

SYNTHON HISPANIA, S.L.

Proizvođač: SYNTHON S.R.O.,  
C/Castello, 1, Poligono Las Salinas, Sant Boi de Llobregat, Barselona Španija

Adresa: Brěnská 32/čp. 597, Blansko, Češka

Podnosilac zahteva: CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD

Adresa: Pariske komune 11/13, Beograd-Novi Beograd

Benmak®, 25 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju  
Benmak®, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

## **INN Bendamustin**

### **Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

### **U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Benmak i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Benmak
3. Kako se upotrebljava lek Benmak
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Benmak
6. Dodatne informacije

---

## 1. ŠTA JE LEK BENMAK I ČEMU JE NAMENJEN

Benmak je lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta raka (citotoksični lek).

Benmak se primjenjuje sam (monoterapija) ili u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje sledećih oblika raka:

- Hronična limfocitna leukemija, u slučajevima kad kombinovana hemioterapija fludarabinom nije odgovarajuća terapija za Vas,
- Non-Hodgkin-ov limfom, kada nije bilo odgovora na prethodno lečenje rituksimabom ili je odgovor na terapiju kratko trajao,
- Multipli mijelom, u slučajevima kad terapija koja sadrži talidomid ili bortezomib nije odgovarajuća terapija za Vas ili ne ispunjavate uslove za autologu transplantaciju.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK BENMAK

### Lek Benmak ne smete koristiti:

- ako ste preosetljivi (alergični) na aktivnu supstancu bendamustin-hidrohlorid ili bilo koju pomoćnu supstancu leka Benmak;
- tokom dojenja;
- ako imate težak poremećaj funkcije jetre (oštećenje funkcionalnih ćelija jetre);
- ako imate žuticu (žuta boja kože ili beonjača prouzrokovane tegobama sa jetrom ili krvi);
- ako imate težak poremećaj funkcije koštane srži (depresija koštane srži) i ozbiljne promene broja belih krvnih zrnaca i krvnih pločica (trombocita) u krvi (sniženje broja belih krvnih zrnaca na < 3000/mikrolitar i/ili broja krvnih pločica na < 75 000/ mikrolitar);
- ako ste imali veliku hiruršku intervenciju u prethodnih 30 dana pre početka lečenja;
- ako imate infekciju, naročito praćenu smanjenjem broja belih krvnih zrnaca (leukocitopenija);
- u kombinaciji sa vakcinom protiv žute groznice.

### Kada uzimate lek Benmak, posebno vodite računa:

- u slučaju smanjene sposobnosti koštane srži da nadoknadi krvne ćelije. Pre nego što započnete primenu leka Benmak, pre svakog sledećeg ciklusa lečenja i u periodu između dva ciklusa lečenja morate proveriti broj belih krvnih zrnaca i krvnih pločica u krvi,
- u slučaju infekcije. Ako imate znake infekcije, uključujući temperaturu ili plućne simptome, obratite se lekaru,
- u slučaju kožnih reakcija tokom lečenja lekom Benmak. Reakcije se mogu pogoršavati,
- u slučaju postojeće bolesti srca (npr. srčani udar, bol u grudima, težak poremećaj srčanog ritma),
- u slučaju mučnine, povraćanja Vaš lekar Vam može dati lek za smanjenje mučnine (antiemetik)
- u slučaju da osetite bol u slabinama, primetite krv u mokraći ili smanjenu količinu izlučene mokraće. Kada ste teško oboleli, Vaš organizam ne može da izbaci sve raspadne materije nastale izumiranjem ćelija raka. To stanje se zove sindrom lize tumora i može u roku od 48 sati od primene prve doze leka Benmak, prouzrokovati prestanak funkcije bubrega i tegobe sa srcem. Vaš lekar je svestan ovog rizika i može da vam propiše druge lekove kako bi se sprečio nastanak ovog sindroma,
- u slučaju teških alergijskih reakcija ili reakcije preosetljivosti. Obratite pažnju na reakcije koje se javljaju u vezi sa infuzijom nakon prvog ciklusa terapije,

---

Muškarcima koji primaju terapiju lekom Benmak se ne savetuje da planiraju potomstvo tokom terapije kao i do 6 meseci nakon lečenja. Pre početka lečenja, treba da potražite savet u vezi sa čuvanjem sperme, zbog moguće trajne neplodnosti.

Odmah treba prekinuti primenu leka ukoliko dođe do nenamernog isticanja sadržaja injekcije u tkivo izvan krvnog suda (injekcija van krvnog suda). Iglu treba izvući nakon kratke aspiracije. Nakon toga potrebno je hladiti zahvaćeno područje na mestu uboda. Ruku treba podići. Nije dokazana korist od dodatnog lečenja, na primer, primenom kortikosteroida (videti odeljak 4).

### **Primena drugih lekova**

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek,, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Ako se Bendamustine uzima u kombinaciji sa drugim lekovima koji inhibiraju stvaranje krvi u koštanoj srži, dejstvo leka na koštanu srž može biti pojačano.

Ako se Benmak uzima u kombinaciji sa lekovima koji menjaju imunološki odgovor, ovo dejstvo leka može biti pojačano.

Citostatski lekovi mogu smanjiti delotvornost živih virusnih vakcina. Dodatno citostatski lekovi povećavaju rizik od infekcije nakon vakcinacije živim virusima (npr. virusnim vakcinama).

### **Uzimanje leka Benmak sa hranom ili pićima**

Nema posebnih upozorenja

### **Primena leka Benmak u periodu trudnoće i dojenja**

#### **Trudnoća**

Lek Benmak može izazvati genetsko oštećenje a u ispitivanjima na životinjama prouzrokovao je malformacije (oštećenja ploda). Ne smete uzimati lek Benmak tokom trudnoće osim ukoliko je tako zahtevao Vaš lekar. U slučaju primene leka Benmak treba potražiti savet lekara u vezi sa rizikom od nastanka mogućih neželjenih dejstava za nerođeno dete a preporučuje se i genetsko savetovanje.

Ako ste žena i možete da rađate, morate koristiti efikasnu metodu kontracepcije kako pre, tako i tokom lečenja lekom Benmak. Ako trudnoća nastupi tokom lečenja lekom Benmak, morate odmah o tome obavestiti lekara i potražiti genetsko savetovanje.

Ako ste muškarac, treba da izbegavate da začnete dete tokom lečenja lekom Benmak i do 6 meseci nakon prestanka lečenja. Postoji rizik da lečenje lekom Benmak dovede do neplodnosti i možda ćete želeći da potražite savet o čuvanju sperme pre početka lečenja.

#### **Dojenje**

Lek Benmak se ne sme primeniti tokom dojenja. Ako je lečenje lekom Benmak neophodno tokom dojenja, morate prekinuti dojenje.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet pre nego uzmete bilo koji lek.

### **Uticaj leka Benmak na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama**

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Nemojte upravljati vozilima i rukovati mašinama ako osetite neželjena dejstva, kao što su vrtoglavica i nedostatak koordinacije.

### 3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK BENMAK

Benmak se primenjuje davanjem u venu tokom 30-60 minuta u različitim dozama, sam (monoterapija) ili u kombinaciji sa drugim lekovima.

Lečenje ne smete započeti ako je broj belih krvnih zrnaca (leukocita) pao na vrednost manju od 3000 ćelija/mikrolitar i/ili broj krvnih pločica na vrednost manju od 75 000 ćelija/ mikrolitar.

Lekar će određivati vrednosti belih krvnih zrnaca i krvnih pločica u redovnim vremenskim razmacima.

#### Hronična limfocitna leukemija

Benmak 100 mg po kvadratnom metru površine tela (izračunava se na osnovu telesne visine i mase)	1.+2. dan
Ciklus se ponavlja nakon 4 nedelje	

#### Ne-Hodgkin limfomi

Benmak 120 mg po kvadratnom metru površine tela (izračunava se na osnovu telesne visine i mase)	1.+2. dana
Ciklus se ponavlja nakon 3 nedelje	

#### Multipli mijelom

Benmak 120 - 150 mg po kvadratnom metru površine tela (izračunava se na osnovu telesne visine i mase)	1.+2. dana
Prednizon 60 mg po kvadratnom metru površine tela (izračunava se na osnovu telesne visine i mase), u venu ili oralno.	1. – 4. dana
Ciklus se ponavlja nakon 4 nedelje	

Lečenje treba prekinuti ako se broj belih krvnih zrnaca (leukocita) smanji na < 3000/mikrolitar i/ili broj krvnih pločica na < 75 000/mikrolitar. Lečenje se može nastaviti nakon što vrednosti belih krvnih zrnaca porastu na > 4000/mikrolitar, a broj krvnih pločica na > 100 000/mikrolitar.

#### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Zavisno od stepena oštećenja funkcije Vaše jetre, može biti neophodno da se doza prilagodi (za 30% u slučaju umerenog oštećenja funkcije jetre). Nije potrebno prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije bubrega. Nadležni lekar će odlučiti da li je potrebno prilagođavanje doze.

#### Način primene

Lečenje lekom Benmak smeju započeti samo lekari sa iskustvom u primeni antitumorske terapije. Vaš lekar će Vam dati tačnu dozu leka Benmak i primeniti neophodne mere opreza.

Vaš nadležni lekar će primeniti rastvor za infuziju nakon propisane pripreme. Rastvor se primenjuje u venu kao kratkotrajna infuzija tokom 30 - 60 minuta.

### Trajanje primene

Nije postavljena vremenska granica kao opšte pravilo kod lečenja lekom Benmak. Trajanje lečenja zavisi od bolesti i odgovora na lečenje.

Ako ste zabrinuti ili imate pitanja u vezi sa lečenjem lekom Benmak, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.

### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Benmak**

Ako ste zaboravili da primite dozu leka Benmak, Vaš lekar će zadržati uobičajeni raspored primene doze.

### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Benmak**

Vaš Lekar će odlučiti hoće li prekinuti lečenje ili će Vam dati drugačiji lek.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi sa primenom leka Benmak, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## **4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

Kao i svi drugi lekovi, lek Benmak može prouzrokovati neželjena dejstva, iako se ona ne javljaju kod svih.

Sledeće definicije učestalosti primjenjuju se kod procene neželjenih dejstava:

Veoma česta	mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek
Česta	mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek
Povremena	mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek
Retka	mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek
Veoma retka	mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek
Nepoznata	Učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka

Promene tkiva (nekroza) opažene su vrlo retko nakon nenamerne injekcije u tkivo izvan krvnog suda (ekstravaskularno). Osećaj žarenja na mestu uvođenja igle može biti znak da se lek primenjuje izvan krvnog suda. Posledica takve primene leka može biti bol i slabo zarastanje nastalog oštećenja kože.

Neželjeno dejstvo koje ograničava dozu leka Benmak je narušena funkcija koštane srži, koja se obično povlači nakon lečenja. Smanjena funkcija koštane srži povećava rizik od pojave infekcije.

### **Veoma česta neželjena dejstva:**

- Nizak nivo belih krvnih zrnaca (leukocitopenija)
- Smanjenje koncentracije crvenog pigmenta u krvi (hemoglobin)
- Nizak nivo krvnih pločica (trombocitopenija)
- infekcije
- mučnina
- povraćanje
- zapaljenje sluznica
- povišen nivo kreatinina u krvi
- povišen nivo ureje u krvi
- temperatura
- umor

### **Česta neželjena dejstva:**

- Krvarenje (hemoragija)
- Poremećen metabolizam prouzrokovan izumiranjem ćelija raka i oslobađanjem njihovog sadržaja u krvotok
- Smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, što može izazvati bledilo kože i prouzrokovati slabost i zadihanost (anemija)
- snižen broj neutrofila (neutropenija)
- reakcije preosetljivosti, kao što su alergijska upala kože (dermatitis), urtikarija
- povećanje nivoa enzima jetre AST/ALT
- povećanje nivoa enzima alkalne fosfataze
- povećanje koncentracije žučnih boja
- nizak nivo kalijuma u krvi
- poremećaj funkcije srca
- poremećaj srčanog ritma (aritmija)
- nizak ili povišen krvni pritisak (hipotenzija ili hipertenzija)
- poremećaj funkcije pluća
- proliv
- zatvor
- zapaljenje sluzokože usta (stomatitis)
- gubitak apetita
- opadanje kose
- kožne promene
- izostanak menstrualnog krvarenja (amenoreja)
- bol
- nesanica
- groznica
- dehidracija

#### **Povremena neželjena dejstva:**

- Nakupljanje tečnosti u srčanoj kesi (izliv tečnosti u perikardijalni prostor)

#### **Retka neželjena dejstva:**

- infekcija krvi (sepsa)
- teške alergijske reakcije preosetljivosti (anafilaktičke reakcije)
- znakovi slični anafilaktičkim reakcijama (anafilaktoidne reakcije)
- dremljivost
- gubitak glasa (afonija)
- akutni cirkulatorni kolaps (krvotoka)
- crvenilo kože (eritem)
- upala kože (dermatitis)
- svrab (pruritus)
- kožni osip (makularni egzantem)
- pojačano znojenje (hiperhidroza)

#### **Veoma retka neželjena dejstva:**

- Primarno atipično zapaljenje pluća (pneumonija)
- Razlaganje crvenih krvnih zrnaca
- Nagli pad krvnog pritiska ponekad sa kožnim reakcijama ili osipom (anafilaktički šok)
- poremećaj čula ukusa
- promene osetljivosti (parestezije)
- malaksalost i bol u udovima (periferna neuropatija)
- bolest nervnog sistema (antiholinergički sindrom)
- neurološki poremećaji
- nedostatak koordinacije (ataksija)
- zapaljenje mozga (encefalitis)
- ubrzan rad srca (tahikardija)
- srčani udar, bol u grudima (infarkt miokarda)
- slabost rada srca
- zapaljenje vena (flebitis)
- stvaranje tkiva u plućima (fibroza pluća)
- zapaljenje sluzokože jednjaka sa krvarenjem (hemoragijski ezofagitis)
- krvarenje iz želuca ili creva
- neplodnost
- višestruka slabost rada organa

---

## Neželjena dejstva nepoznate učestalosti

- Slabost rada jetre

Prijavljeni su slučajevi sekundarnih tumora (mijelodisplastični sindrom, AML, karcinom bronhija) nakon lečenja lekom Benmak. Tačna povezanost sa primenom leka Benmak nije se mogla utvrditi.

Prijavljen je mali broj slučajeva teških kožnih reakcija (*Stevens-Johnson* sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Nije jasna povezanost sa primenom leka Benmak.

Ako primetite neko neželjeno dejstvo, ili ako primetite neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da obavestite Vašeg lekara.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. KAKO ČUVATI LEK BENMAK

### Rok upotrebe

*Rok upotrebe neotvorenog leka:* 2 godine

*Rok upotrebe nakon rastvaranja/razblaženja:*

Prašak se mora rekonstituisati odmah nakon otvaranja bočice.

Pripremljeni koncentrat treba odmah razblažiti sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja, dokazana je hemijska i fizička stabilnost od 3,5 časova pri temperaturi od 25°C/60% relativne vlažnosti vazduha i 2 dana na temperaturi od 2°C do 8°C u polietilenskim kesama.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek se mora upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i ne smeju biti duži od 24h na 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Lek Benmak se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju. Rok upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

### Čuvanje



---

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Lekovi se ne smeju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog farmaceuta kako ukloniti lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere će pomoći u zaštiti okoline

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Šta sadrži lek Benmak

Aktivna supstanca je bendamustin-hidrohlorid.

Benmak 25 mg: 1 bočica sadrži 25 mg bendamustin-hidrohlorida, (u obliku bendamustin-hidrohlorid monohidrata)

Benmak 100 mg: 1 bočica sadrži 100 mg bendamustin-hidrohlorida, (u obliku bendamustin-hidrohlorid monohidrata)

Nakon rekonstituisanja, 1 mL koncentrata sadrži 2,5 mg bendamustin-hidrohlorida, (u obliku bendamustin-hidrohlorid monohidrata)

Pomoćna supstanca je manitol.

### Kako izgleda lek Benmak i sadržaj pakovanja

Beli do skoro beli liofilizirani prašak.

Unutrašnje pakovanje:

Staklena pločica od tamnog stakla tipa I zapremine 25 mL, sa brombutil gumenim čepom i aluminijumskim flip-top zatvaračem (poklopcem).

Staklena pločica od tamnog stakla tipa I zapremine 50 mL, sa brombutil gumenim čepom i aluminijumskim flip-top zatvaračem (poklopcem).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih bočica sa 25 mg bendamustina ili 5 staklenih bočica sa 100 mg bendamustina i Uputstvo za lek.

### Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac Dozvole:

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD  
Pariske komune 11/13, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač:

SYNTHON HISPANIA S.L.  
SYNTHON S.R.L

C/Castello, 1, Poligono Las Salinas, Sant Boi de Llobregat, Barselona, Španija  
Brěnská 32/čp. 597, Blansko, Češka

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

---

Septembar, 2016.godine

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

**Broj i datum dozvole:**

Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg):

515-01-04112-15-001 od 29.09.2016.god.

Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg):

515-01-04120-15-001 od 29.09.2016.god.

**Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima:**

---

Terapijske indikacije

Prva linija u lečenju hronične limfocitne leukemije (Binet stadijum B ili C) kod pacijenata za koje kombinovana terapija sa fludarabinom nije odgovarajuća.

Monoterapija indolentnog ne-Hodgkin limfoma kod pacijenata sa progresijom bolesti koja se javila tokom primene ili 6 meseci nakon primene rituksimaba ili režima koji sadrži rituksimab.

Prva linija u lečenju multiplog mijeloma (Durie-Salmon stadijum II sa progresijom bolesti ili stadijum III) u kombinaciji sa prednizonom kod pacijenata starijih od 65 godina koji ne ispunjavaju uslove za autolognu transplantaciju i koji u vreme postavljanja dijagnoze imaju klinički evidentnu neuropatiju što onemogućava primenu talidomida ili bortezomiba.

Doziranje i način primene

Primenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 - 60 minuta (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka).

Infuzija se mora primeniti pod nadzorom lekara sa znanjem i iskustvom u primeni hemioterapijskih lekova.

Slaba funkcija koštane srži povezana je sa povećanjem hematološke toksičnosti koja nastaje kao posledica primene hemioterapije. Lečenje se ne sme započeti ako broj leukocita padne na < 3000/mikrolitar i/ili broj trombocita na < 75000/mikrolitar (videti odeljak Kontraindikacije).

Monoterapija u lečenju hronične limfocitne leukemije u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> površine tela bendamustin-hidrohlorida 1. i 2. dana svake četvrte nedelje.

Monoterapija u lečenju indolentnih ne-Hodgkin limfoma refraktornih na rituksimab

Broj rešenja: 515-01-04112-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg)

---

---

u dozi od 120 mg/m<sup>2</sup> površine tela bendamustin-hidrohlorida 1. i 2. dana svake treće nedelje.

#### Multipli mijelom:

Bendamustin-hidrohlrid u dozi od 120 - 150 mg/m<sup>2</sup> površine tela 1. i 2. dana, prednizon primenjen intravenski ili oralno u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> površine tela od 1. do 4. dana svake četvrte nedelje.

Lečenje treba prekinuti ili odložiti ako broj leukocita padne na < 3000/ mikrolitar i/ili broj trombocita na < 75 000/ mikrolitar. Lečenje se može nastaviti nakon što vrednosti leukocita porastu na > 4000/ mikrolitar, a trombocita na > 100 000/ mikrolitar.

Broj leukocita i trombocita dostiže najnižu vrednost nakon 14-20 dana, a obnavlja se nakon 3-5 nedelja. Preporučuje se strogo praćenje krvne slike tokom perioda kada se ne primenjuje terapija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U slučaju nehematološke toksičnosti, smanjenje doze treba da se zasniva na najlošijem CTC stepenu iz prethodnog ciklusa. Preporučuje se smanjenje doze za 50% u slučaju CTC toksičnosti 3. stepena. Prekid lečenja se preporučuje u slučaju CTC toksičnosti 4. stepena.

Ako je kod pacijenata potrebno prilagoditi dozu, individualno izračunata smanjena doza mora se dati 1. i 2. dana odgovarajućeg terapijskog ciklusa.

Uputstvo za pripremu i primenu videti u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

#### Posebne populacije

##### Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (serumski bilirubin < 1,2mg/dL). Preporučuje se primena 30% nižih doza kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre (serumski bilirubin 1,2 – 3,0 mg/dL).

Nema dostupnih podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vrednosti serumskog bilirubina > 3,0 mg/dL) (videti odeljak Kontraindikacije).

##### Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega

Na osnovu farmakokinetičkih podataka, prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 10 mL/min. Iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno.

##### Pedijatrijska populacija

Nema iskustva u primeni leka Benmak kod dece i adolescenata.

##### Stariji pacijenti

Nema dokaza da je kod starijih pacijenata potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak Farmakokinetički podaci).

### Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak Lista pomoćnih supstanci)
- Tokom dojenja
- Teško oštećenje funkcije jetre (serumski bilirubin > 3,0 mg/dL)
- Žutica
- Teška supresija koštane srži i jako izražene promene nalaza krvne slike (pad broja leukocita na < 3000/ mikrolitar, i/ili trombocita na < 75 000/ mikrolitar)
- Velike hirurške intervencije u periodu od 30 dana pre početka primene leka
- Infekcije, naročito one koje su praćene leukocitopenijom
- Vakcinacija protiv žute groznice

### Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Mijelosupresija

Kod pacijenata lečenih bendamustin-hidrohloridom može se razviti mijelosupresija. U slučaju mijelosupresije povezane sa primenom leka, broj leukocita, trombocita, neutrofila i vrednost hemoglobina moraju se određivati barem jedanput nedeljno. Pre početka sledećeg ciklusa terapije, preporučuju se da parametri budu sledeći: broj leukocita > 4000/ mikrolitar i/ili trombocita > 100 000/ mikrolitar.

#### Infekcije

Prijavljene su infekcije, uključujući zapaljene pluća i sepsu. U retkim slučajevima je infekcija bila udružena sa hospitalizacijom, septičkim šokom i smrću. Pacijenti sa neutropenijom i/ili limfopenijom nakon lečenja bendamustin-hidrohloridom su skloniji infekcijama. Pacijente sa mijelosupresijom nakon lečenja bendamustin-hidrohloridom treba savetovati da se obrate lekaru ako dobiju simptome ili znakove infekcije, uključujući temperaturu ili respiratorne simptome.

#### Kožne reakcije

Prijavljen je veliki broj kožnih reakcija. Ovi događaji uključuju osip, toksične kožne reakcije i bulozni egzantem. Neke reakcije su se pojavile nakon primene bendamustin-hidrohlorida u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima, tako da precizna povezanost ovih reakcija nije sigurna. Kada se kožne reakcije pojave, mogu progredirati i pogoršavati se nastavkom terapije. Ako kožne reakcije progrediraju, potrebno je privremeno ili trajno prekinuti primenu leka Benmak. Lečenje treba prekinuti kod teških kožnih reakcija ukoliko se sumnja na povezanost sa bendamustin-hidrohloridom.

#### Pacijenti sa srčanim poremećajima

Za vreme terapije bendamustin-hidrohloridom, koncentracija kalijuma u krvi se mora pažljivo pratiti i kalijum se mora nadoknaditi kad je njegova vrednost  $K^+ < 3,5$  mEq/L, a potrebno je uraditi i EKG pregled.

#### Mučnina, povraćanje

Broj rešenja: 515-01-04112-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg)  
Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg)

---

---

Za simptomatsko lečenje mučnine i povraćanja može se dati antiemetik.

### Sindrom lize tumora

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata je zabeležen sindrom lize tumora koji je povezan sa primenom leka Benmak. Početak obično nastupa u roku od 48 sati nakon primene prve doze leka Benmak i ukoliko se ne interveniše može dovesti do akutne burežne insuficijencije i smrti.

Preventivne mere uključuju održavanje odgovarajućeg statusa zapremine telesnih tečnosti i pažljivo praćenje biohemijskih parametara u krvi, naročito kalijuma i mokraćne kiseline. Može se razmotriti primena alopurinola tokom prvih (jedne do dve) nedelja primene leka Benmak, ali se ne smatra standardnom terapijom. Međutim, bilo je nekoliko slučajeva Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize kod istovremene primene bendamustina sa alopurinolom.

### Anafilaksa

U kliničkim ispitivanjima često su se pojavljivale reakcije vezane za primenu infuzije bendamustin-hidrohlorida. Simptomi su uglavnom blagi i uključuju temperaturu, groznicu, svrab i osip. U retkim slučajevima nastale su teške anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije. Nakon prvog ciklusa terapije pacijente treba pitati imaju li simptome koji ukazuju na reakcije vezane za primenu infuzije. Kod pacijenata koji su prethodno imali reakcije vezane za primenu infuzije potrebno je razmatrati uvođenje mera za sprečavanje teških reakcija u narednim ciklusima, uključujući antihistaminike, antipiretike i kortikosteroide.

Pacijenti koji su imali 3. ili viši stepen alergijske reakcije, obično nisu bili ponovo izloženi leku.

### Kontracepcija

Bendamustin-hidrohlorid ima teratogena i mutagena svojstva.

Žene ne smeju zatrudneti za vreme terapije. Muškarci ne smeju začeti dete tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije. Pre lečenja bendamustin-hidrohloridom muškarci treba da potraže savet o čuvanju sperme, zbog moguće ireverzibilne neplodnosti.

### Ekstravazacija

U slučaju ekstravazacije treba odmah prekinuti primenu injekcije. Iglu treba izvući nakon kratke aspiracije. Nakon toga potrebno je ohladiti zahvaćeno područje. Ruku treba podići. Dodatna primena lekova poput kortikosteroida nema jasne prednosti.

### Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija in vivo.

Kada se lek Benmak kombinuje sa mijelosupresivnim lekovima, Benmak i/ili istovremeno primenjeni lekovi mogu imati pojačano dejstvo na koštanu srž. Svako lečenje koje narušava opšte stanje pacijenata ili funkciju koštane srži može pojačati toksičnost leka Benmak.

Kombinacija leka bendamustin-hidrohlorida sa ciklosporinom ili takrolimusom može da rezultuje prejakom imunosupresijom uz rizik od limfoproliferacije.

Citostatici mogu smanjiti stvaranje antitela nakon vakcinacije živim virusima i mogu povećati rizik od infekcije, što može dovesti do smrtnog ishoda. Ovaj rizik je povećan kod ispitanika koji već primaju imunosupresivnu terapiju zbog osnovne bolesti.

---

U metabolizmu bendamustina učestvuje izoenzim 1A2 citohroma P450 (CYP) (videti odeljak Farmakokinetički podaci). Stoga postoji mogućnost interakcije sa inhibitorima enzima CYP1A2, kao što su fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir i cimetidin.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni leka bendamustina kod trudnica. U pretkliničkim ispitivanjima, bendamustin-hidrohlorid je imao embrio/fetoletalna, teratogena i genotoksična svojstva (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Tokom trudnoće bendamustin-hidrohlorid se ne sme primenjivati, osim ukoliko primena leka nije apsolutno neophodna. Majku treba obavestiti o rizicima za fetus. Ako je lečenje lekom bendamustin apsolutno neophodno tokom trudnoće ili ako trudnoća nastupi tokom lečenja, pacijente treba obavestiti o rizicima za nerođeno dete i pažljivo ih pratiti. Treba razmotriti mogućnost genetskog savetovanja.

Žene tokom reproduktivnog perioda/kontracepcija

Žene tokom reproduktivnog perioda moraju koristiti delotvorne metode kontracepcije pre i tokom terapije lekom Benmak.

Muškarcima koji se leče lekom Benmak se savetuje da ne začinju dete tokom lečenja i do 6 meseci nakon prestanka lečenja. Savet o čuvanju sperme treba potražiti pre početka lečenja zbog mogućnosti pojave ireverzibilne neplodnosti usled terapije lekom Benmak.

Dojenje

Nije poznato da li bendamustin prelazi u majčino mleko, zbog čega je Benmak tokom dojenja (videti odeljak Kontraindikacije). Dojenje se mora prekinuti tokom lečenja lekom Benmak.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, tokom lečenja lekom Benmak prijavljene su ataksija, periferna neuropatija i pospanost (videti odeljak Neželjena dejstva). Pacijente treba upozoriti da, ako osete ove simptome, izbegavaju potencijalno opasne delatnosti kao što su upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama.

Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva bendamustin-hidrohlorida su hematološke neželjene reakcije (leukopenija, trombocitopenija), dermatološka toksičnost (alergijske reakcije), opšti simptomi (temperatura) i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje).

Sledeća tabela pokazuje podatke dobijene tokom kliničkih ispitivanja primene bendamustin-hidrohlorida.



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma česta neželjena dejtva ≥1/10	Česta neželjena dejtva ≥1/100 i <1/10	Povremena neželjena dejtva ≥1/1000 i <1/100	Retka neželjena dejtva ≥1/10 000 i <1/1000	Veoma retka neželjena dejtva <1/10 000	<u>Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)</u>
Infekcije i infestacije	infekcija NOS*			sepsa	primarno atipična upala pluća	
Benigne i maligne neoplazme		sindrom lize tumora				
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	leukopenija NOS*, trombocitopenija	Hemoragije, anemija, neutropenija			hemoliza	
Imunološki poremećaji		preosetljivost NOS*		anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija	anafilaktički šok	
Poremećaji nervnog sistema		nesanica		pospanost, afonija	disgeuzija, parestezija, periferna senzorna neuropatija, antiholinergički sindrom, neurološki poremećaji, ataksija, encefalitis	
Kardiološki poremećaji		poremećaj srčane funkcije, kao što su palpitacije, angina pektoris, aritmija	perikardijalni izlivi		tahikardija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija	
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija		akutna cirkulatorna	flebitis	

Broj rešenja: 515-01-04112-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg)

				insuficijencija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		poremećaj funkcije pluća			plućna fibroza	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje	proliv, zatvor, stomatitis			hemoragijski ezofagitis, gastrointestinalno krvarenje	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		alopecija, poremećaji kože NOS*		eritem, dermatitis, pruritus, makularno-papularni osip, hiperhidroza		
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki		amenoreja			neplodnost	
Hepatobilijarni poremećaji						insuficijencija jetre
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	zupaljenje sluzokože, umor, pireksija	boljeza, dehidracija, anoreksija			višestruka insuficijencija organa	
Laboratorijska ispitivanja	sniženje vrednosti hemoglobina, povećanje vrednosti kreatinina, povećanje vrednosti ureje	povišenje vrednosti AST, ALT, alkalne fosfataze, bilirubina, hipokalemija				

\*nije drugačije definisano.

Kod malog broja slučajeva zabeleženi su *Stevens-Johnson* sindrom i toksična epidermalna nekroliza, kod pacijenata koji su primali bendamustin-hidrochlorid u kombinaciji sa alopurinolom ili u kombinaciji sa alopurinolom i rituksimabom.

Odnos ćelija CD4/CD8 može biti smanjen. Primećeno je smanjenje broja limfocita. Kod pacijenata koji

Broj rešenja: 515-01-04112-15-001 od 29.09..2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 od 29.09..2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg)



---

primaju imunosupresivnu terapiju može biti povećan rizik od infekcije (npr. herpes zoster).

Zabeženi su izolovani slučajevi nekroze nakon slučajne ekstravaskularne primene leka i toksične epidermalne nekroze, sindrom lize tumora i anafilaksa.

Zabeleženi su slučajevi sekundarnih tumora, uključujući mijelodisplastični sindrom, mijeloproliferativne poremećaje, akutnu mijeloidnu leukemiju i karcinom bronha. Nije utvrđena povezanost sa terapijom lekom bendamustin.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### Predoziranje

Nakon primene leka Benmak infuzijom u trajanju od 30 minuta jedanput svake 3 nedelje, najveća podnošljiva doza (MTD) bila je 280 mg/m<sup>2</sup>. Kardiološki događaji CTC 2. stepena koji su bili u skladu sa ishemijskim promenama EKG-a smatrani su ograničavajućim za dozu.

U naknadnom ispitivanju kada se primenila infuzija leka Benmak u trajanju od 30 minuta 1. i 2. dana svake 3. nedelje pronašlo se da je MTD bio 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksičnost koja ograničava dozu je bila trombocitopenija 4. stepena. Srčana toksičnost nije ograničavala dozu kod ovakvog rasporeda primene.

#### Mere protiv predoziranja

Ne postoji specifični antidot. Kao delotvorna protivmera za kontrolu hematoloških neželjenih dejstava može se primeniti presađivanje koštane srži i davanje transfuzija (trombociti, koncentrat eritrocita) ili se mogu davati hematološki faktori rasta.

Bendamustin-hidrohlid i njegovi metaboliti mogu se ukloniti dijalizom samo u maloj meri.

#### Lista pomoćnih supstanci

manitol

#### Inkompatibilnost

Broj rešenja: 515-01-04112-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 od 29.09.2016. za lek Benmak® prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg)

---

Lek se ne može mešati sa drugim lekovima osim sa onim navedenim u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine

Rok upotrebe nakon rastvaranja/razblaženja:

Prašak se mora rekonstituisati odmah nakon otvaranja bočice.

Pripremljeni koncentrat treba odmah razblažiti 0,9% rastvorom natrijum-hlorida.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja, dokazana je hemijska i fizička stabilnost od 3,5 časova pri temperaturi od 25°C/60% relativne vlažnosti vazduha i 2 dana na temperaturi od 2°C do 8°C u polietilenskim kesama.

Sa mikrobiološkog stanovišta, rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i ne smeju biti duži od 24h na 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Neotvoren lek: Bočicu staklenu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstituisanja ili razblaženog leka videti odeljk Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje:

Staklena bočica od tamnog stakla tipa I zapremine 25 mL, sa brombutil gumenim čepom i aluminijumskim flip-top zatvaračem (poklopcem).

Staklena bočica od tamnog stakla tipa I zapremine 50 mL, sa brombutil gumenim čepom i aluminijumskim flip-top zatvaračem (poklopcem).

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih bočica sa 25 mg bendamustina ili 5 staklenih bočica sa 100 mg bendamustina i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Prilikom rukovanja bendamustinom treba izbegavati udisanje i kontakt sa kožom ili sluzokožama (nosite rukavice i zaštitnu odeću!). Kontaminirane delove tela treba detaljno isprati vodom i sapunom, oči treba isprati fiziološkim rastvorom. Ako je moguće, preporučuje se rad na posebnim sigurnim radnim stolovima (sa laminarnim protokom) sa vodonepropusnom adsorbirajućom folijom za jednokratnu upotrebu. Trudnice ne smeju rukovati citostaticima.

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju mora se rekonstituisati sa vodom za injekcije, razblažiti rastvorom

---

natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za injekcije i potom primeniti intravenskom infuzijom. Treba koristiti aseptičnu tehniku.

### 1. Rekonstitucija

Rastvorite jednu bočicu leka Benmak koja sadrži 25 mg bendamustin-hidrohlorida sa 10 mL vode za injekcije tako što ćete je protresti;

Rastvorite jednu bočicu leka Benmak koja sadrži 100 mg bendamustin-hidrohlorida sa 40 mL vode za injekcije tako što ćete je protresti.

Pripremljeni koncentrat sadrži 2,5 mg bendamustin-hidrohlorida po mL i izgleda kao bistri, bezbojni rastvor.

### 2. Razblaživanje

Čim se dobije bistar rastvor (obično nakon 5-10 minuta), odmah razblažite ukupnu preporučenu dozu leka Benmak sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida kako bi se dobila konačna zapremina od približno 500 mL.

Benmak se mora razblažiti 0,9% rastvorom natrijum-hlorida i ne sme se razblaživati ni jednim drugim rastvorom za intravensku primenu.

### 3. Primena

Rastvor se primenjuje intravenskom infuzijom tokom 30-60 minuta.

Bočice su namenjene za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.