

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

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

Podnosilac zahteva: CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD  
Adresa: Pariske komune 11/13, Beograd- Novi Beograd

## 1. IME LEKA

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

INN: bendamustin

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Benmak 25 mg: Jedna bočica sadrži 25 mg bendamustin-hidrohlorida (u obliku bendamustin-hidrohlوريد, monohidrata).

Benmak 100 mg: Jedna bočica sadrži 100 mg bendamustin-hidrohlorida (u obliku bendamustin-hidrohlوريد, monohidrata).

Jedan mL rekonstituisnog koncentrata sadrži 2,5 mg bendamustin-hidrohlوريد (u obliku bendamustin-hidrohlوريد, monohidrata) kad se rekonstituiše prema uputstvu u odeljku 6.6.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju  
Prašak: beli do skoro beli liofilizirani prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. 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.

### 4.2. Doziranje i način primene

Primenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 - 60 minuta (videti odeljak 6.6).

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 4.3).

Monoterapija u lečenju hronične limfocitne leukemije u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> površine tela bendamustin-hidrohlوريدa 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-hidrohlordid 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 4.4).

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 6.6.

#### *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 4.3).

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 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1)
- 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

Broj rešenja: 515-01-04120-15-001 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)

---

- Vakcinacija protiv žute groznice

#### 4.4. 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 zapaljenje 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

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.

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)

## 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.

## 4.5. 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 5.2). Stoga postoji mogućnost interakcije sa inhibitorima enzima CYP1A2, kao što su fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir i cimetidin.

## 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni leka bendamustina kod trudnica. U prekliničkim ispitivanjima, bendamustin-hidrohlorid je imao embrio/fetoletalna, teratogena i genotoksična svojstva (videti odeljak 5.3). 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 4.3). Dojenje se mora prekinuti tokom lečenja lekom Benmak.

#### 4.7. 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 4.8). Pacijente treba upozoriti da, ako oseate ove simptome, izbegavaju potencijalno opasne delatnosti kao što su upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama.

#### 4.8. 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.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma česta neželjena dejstva $\geq 1/10$	Česta neželjena dejstva $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Povremena neželjena dejstva $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Retka neželjena dejstva $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Veoma retka neželjena dejstva $< 1/10\ 000$	<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, antiholiner gički sindrom, neurološki	

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)



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

					poremećaji, ataksija, encefalitis	
Kardiološki poremećaji		poremećaj srčane funkcije, kao što su palpitacije, angina pectoris, aritmija	perikardijalni izlivi		tahikardija, infarkt miokarda, srčana insuficijencija	
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija		akutna cirkulatorna insuficijencija	flebitis	
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	bol, žeja, dehidracija, anoreksija			višestruka insuficijencija organa	
Laboratorijska ispitivanja	sniženje vrednosti hemoglobina,	povišenje vrednosti AST, ALT, alkalne				

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)

	povećanje vrednosti kreatinina, povećanje vrednosti ureje	fosfataze, bilirubina, hipokalemija				
--	---	-------------------------------------	--	--	--	--

\*nije drugačije definisano.

Kod malog broja slučajeva zabeleženi su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, kod pacijenata koji su primali bendamustin-hidrohlorid 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 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)

#### **4.9. 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-hidrohlorid i njegovi metaboliti mogu se ukloniti dijalizom samo u maloj meri.

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)



## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Alkilirajući antineoplastici

**ATC kod:** L01AA09

Bendamustin-hidrohlorid je alkilirajući antineoplastik sa jedinstvenim delovanjem. Antineoplastički i citocidni učinak bendamustin-hidrohlorida zasniva se na unakrsnom povezivanju jednostrukih i dvostrukih DNK lanaca alkilacijom. Posledica toga je oštećenje funkcije DNK matriksa i onemogućavanje sinteze i popravke DNK. Antitumorsko dejstvo bendamustin-hidrohlorida pokazalo se u nekoliko ispitivanja *in vitro* na različitim ljudskim tumorskim ćelijskim linijama (karcinom dojke, ne-mikrocelularni i mikrocelularni karcinom pluća, karcinom jajnika i različite leukemije) i *in vivo* u različitim eksperimentalnim tumorskim modelima na tumorima miševa, pacova i tumorima ljudskog porekla (melanom, karcinom dojke, sarkom, limfom, leukemija i mikrocelularni karcinom pluća).

Profil delovanja bendamustin-hidrohlorida na ćelijske linije ljudskih tumora razlikuje se od profila delovanja drugih alkilirajućih sredstava. Aktivna supstanca pokazala je vrlo malu do nikakvu unakrsnu rezistenciju kod ćelijskih linija ljudskih tumora sa različitim mehanizmima rezistencije delimično zbog uporedivo trajne DNK interakcije. Uz to se u kliničkim ispitivanjima pokazalo da ne postoji potpuna unakrsna rezistencija između bendamustina i antraciklina, alkilirajućih lekova ili rituksimaba. Međutim, broj procenjivanih ispitanika je mali.

#### Hronična limfocitna leukemija

Indikacija za primenu u hroničnoj limfocitnoj leukemiji je podržana samo u jednom kliničkom ispitivanju, otvorenog tipa u kojem se bendamustin poredio sa hlorambucilom. U ovom prospektivnom, multicentričnom, randomizovanom ispitivanju, bilo je uključeno 319 prethodno nelečenih pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom Binet stadijuma B ili C, koji zahtevaju lečenje. Prva linija terapije bendamustin-hidrohloridom u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. i 2. dana (BEN) je poređena sa lečenjem hlorambucilom u dozi od 0,8 mg/kg 1. i 15. dana (CLB) tokom 6 ciklusa kod obe grupe ispitanika. Pacijenti su primali alopurinol zbog sprečavanja sindroma lize tumora.

Pacijenti koji su primali BEN terapiju imali su značajno duže srednje preživljavanje bez napredovanja bolesti u odnosu na pacijente koji su bili lečeni CLB terapijom (21,5 prema 8,3 meseci,  $p < 0,0001$  na poslednjoj proverbi tokom praćenja lečenja). Ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajno (nije se postigla srednja vrednost). Srednje trajanje remisije bilo je 19 meseci kod ispitanika na BEN terapiji i 6 meseci na terapiji CLB-om ( $p < 0,0001$ ). Prilikom procene bezbednosti primene obe terapije, nije pokazano neko neočekivano neželjeno dejstvo, niti učestalost pojave neželjenih dejstava. Doza terapije BEN bila je smanjena kod 34% pacijenata. Lečenje terapijom BEN prekinuto je kod 3,9% pacijenata zbog alergijskih reakcija.

#### Indolentni ne-Hodgkin limfomi

Indikacija za indolentne ne-Hodgkin limfome se zasniva na dva nekontrolisana ispitivanja faze II. U osnovnom prospektivnom, multicentričnom ispitivanju otvorenog tipa, 100 pacijenata sa indolentnim ne-Hodgkin limfomom B-ćelija refraktornim na monoterapiju ili kombinovanu terapiju sa rituksimabom, bilo je lečeno terapijom BEN kao jedinim lekom. Pacijenti su primili srednji broj od 3 prethodna ciklusa hemioterapije ili biološke terapije. Srednji broj prethodnih ciklusa leka rituksimab bio je 2. Kod pacijenata nije bilo terapijskog odgovora ili je došlo do progresije bolesti tokom 6 meseci nakon lečenja rituksimabom. Doza BEN terapije iznosila je 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. i 2. dana i planirano je da se primenjuje najmanje 6 ciklusa.

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)

Trajanje lečenja zavisilo je od odgovora (planirano je 6 ciklusa). Ukupni procenat odgovora bio je 75% uključujući 17% potpunih (CR i CRu) i 58% delimičnih odgovora, prema proceni nezavisnog odbora za procenu. Srednje trajanje remisije iznosilo je 40 nedelja. BEN su pacijenti generalno dobro podnosili kada se davao u ovoj dozi i prema ovom rasporedu.

Indikacija je podržana i drugim prospektivnim, multicentričnim ispitivanjem otvorenog tipa koje je uključilo 77 pacijenata. Populacija pacijenata bila je heterogenija i uključivala je pacijente sa indolentnim ili transformisanim ne-Hodgkin limfomima B ćelija refraktornim na monoterapiju ili kombinovanu terapiju rituksimabom. Pacijenti nisu imali terapijski odgovor ili je došlo do napredovanja bolesti tokom 6 meseci ili su imali nepovoljnu reakciju na prethodno lečenje rituksimabom. Pacijenti su primili srednji broj od 3 prethodna ciklusa hemioterapije ili biološke terapije. Srednji broj prethodnih ciklusa rituksimaba bio je 2. Ukupni procenat odgovora bio je 76% uz srednje trajanje odgovora od 5 meseci (29 [95% CI 22,1 -43,1] nedelja).

#### Multipli mijelom

Prospektivno, multicentrično, randomizovano ispitivanje otvorenog tipa uključilo je 131 pacijenata sa uznapredovanim multiplim mijelomom (Durie-Salmon stadijum II uz progresiju bolesti ili stadijum III). Prva linija terapije bendamustin-hidrohloridom u kombinaciji sa prednizonom (BP) poređena je sa lečenjem melfalanom i prednizonom (MP). Pogodnost pacijenata za presađivanje i istovremena prisutnost drugih specifičnih bolesti nisu igrale ulogu kod uključivanja u ispitivanje. Primenjivala se doza bendamustin-hidrohlorida od 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. i 2. dana ili melfalana od 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dana, oba u kombinaciji sa prednizonom. Trajanje lečenja zavisilo je od odgovora i u proseku je iznosilo 6,8 ciklusa u grupi koja je primala BP i 8,7 ciklusa u grupi koja je primala MP.

Pacijenti lečeni BP terapijom imali su duže srednje preživljavanje bez progresije bolesti nego pacijenti lečeni MP terapijom (15 [95%CI 12-21] nasuprot 12 [95%CI 10-14] meseci) (p=0,0566). Srednje vreme do neuspeha lečenja iznosilo je 14 meseci u grupi koja je primala BP i 9 meseci u grupi koja je primala MP. Remisija je trajala 18 meseci uz BP i 12 meseci uz MP. Razlika u ukupnom preživljavanju nije bila značajna (35 meseci uz BP nasuprot 33 meseca uz MP). Podnošljivost kod obe terapijske grupe je bila u skladu sa poznatim bezbedonosnim profilom primenjenih lekova uz značajno više smanjenja doze u grupi koja je primala BP.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Distribucija

Poluvreme eliminacije  $t_{1/2\beta}$  nakon intravenske infuzije doze od 120 mg/m<sup>2</sup> površine tela u trajanju od 30 minuta kod 12 ispitanika iznosilo je 28,2 minute.

Nakon intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta, srednji volumen distribucije iznosio je 19,3L. U stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske bolus injekcije, volumen distribucije iznosio je 15,8-20,5L.

Više od 95% aktivne supstance vezano je za proteine plazme (prvenstveno albumin).

### Metabolizam

Glavni put klirensa bendamustina je hidroliza do monohidroksi- i dihidroksi-bendamustina. U stvaranju N-desmetil-bendamustina i gama-hidroksi-bendamustina metabolizmom u jetri učestvuje izoenzim 1A2 citohroma P450 (CYP). Drugi glavni put metabolizma bendamustina uključuje konjugaciju sa glutationom.

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

### Eliminacija

Prosečni ukupni klirens nakon intravenske infuzije doze od 120 mg/m<sup>2</sup> površine tela u trajanju od 30 minuta kod 12 ispitanika iznosio je 639,4 mL/minute. Oko 20% primenjene doze je otkriveno u mokraći za 24 sata. Količine izlučene mokraćom u opadajućem nizu su: monohidroksi-bendamustin > bendamustin > dihidroksi-

bendamustin > oksidirani metabolit > N-desmetil bendamustin. Putem žuči prvenstveno se eliminišu metaboliti sa polarnim grupama.

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata kod kojih je 30 - 70% jetre zahvaćeno tumorom i blagim oštećenjem funkcije jetre (serumski bilirubin < 1,2 mg/dL), farmakokinetičko dejstvo nije bilo promenjeno. Nije bilo značajne razlike u  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , volumenu distribucije i klirensu u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre i bubrega. AUC i ukupni klirens bendamustina iz tela su obrnuto proporcijalni sa serumskim bilirubinom.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina >10 mL/min uključujući pacijente na dijalizi nije opažena značajna razlika u  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , volumenu distribucije i klirensu u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre i bubrega.

#### Stariji pacijenti

U farmakokinetičko ispitivanje bili su uključeni ispitanici starosti do 84 godine. Starije životno doba ne utiče na farmakokinetiku bendamustina.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjena dejstva koja nisu bila primećena u kliničkim ispitivanjima kod ljudi, ali su bila primećena kod životinja pri stepenu izloženosti leka sličnom kliničkom stepenu izloženosti, i koja mogu biti važna za kliničku primenu leka, su sledeća:

Histološka ispitivanja kod pasa pokazala su makroskopski vidljivu hiperemiju sluznice i krvarenje u gastrointestinalnom traktu. Mikroskopski nalazi pokazali su opsežne promene limfnog tkiva koje su ukazivale na imunosupresiju i tubularne promene u bubrezima i testisima, kao i atrofične, nekrotične promene epitela prostate.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da bendamustin ima embriotoksično i teratogeno dejstvo.

Bendamustin dovodi do hromozomskih aberacija i ima mutageno delovanje kako *in vivo*, tako i *in vitro*. U dugoročnim ispitivanjima na ženkama miša, bendamustin je pokazao kancerogeno delovanje.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

manitol

### 6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne može mešati sa drugim lekovima osim sa onim navedenim u odeljku 6.6

### 6.3. 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.

#### 6.4. 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 6.3.

#### 6.5. 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.

#### 6.6. 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.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (25 mg):  
515-01-04112-15-001  
Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg):  
515-01-04120-15-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (50 mg):  
29.09.2016.god.  
Benmak, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 5 x (100 mg):  
29.09.2016.god.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2016.godine