

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bendamustine medac 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi (bendamustiinvesinikkloriidmonohüdraadina).
Üks viaal sisaldab 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi (bendamustiinvesinikkloriidi monohüdraadina).

INN *Bendamustinum*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist lõigu 6.6 kohaselt sisaldab 1 ml kontsentradi 2,5 mg bendamustiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Valge kuni valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise lümfotsüüt leukeemia (Binet' järgi B või C staadium) esmavaliku ravi patsientidel, kellele ei sobi kombineeritud keemiaravi fludarabiiniga.

Indolentsete mitte-Hodgkini lümfoomide monoterapia patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal rituksimabiga või rituksimabi sisaldava raviskeemiga või 6 kuu jooksul pärast sellist ravi.

Hulgimüeloomi (Durie Salmoni järgi II staadium koos progresseerumisega või III staadium) esmavaliku ravi koos prednisooniga üle 65 aasta vanustel patsientidel, kes ei vasta autoloogse tüvirakkude siirdamise tingimustele ja kellel on diagnoosimise ajal kliiniliselt väljendunud neuropaatia, mis välistab talidomiidi või bortesomiibi sisaldava ravi kasutamise.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kroonilise lümfotsüüt leukeemia monoterapia

1. ja 2. päeval 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi kehapiinna 1 m² kohta; iga 4 nädala järel, kuni 6 korda.

Ritüksimabi ravile mittealluvate indolentsete mitte-Hodgkini lümfoomide monoterapia

1. ja 2. päeval 120 mg bendamustiinvesinikkloriidi kehapiinna 1 m² kohta; iga 3 nädala järel, vähemalt 6 korda.

Hulgimüeloom

1. ja 2. päeval 120...150 mg bendamustiinvesinikkloriidi kehapinna 1 m² kohta; 1. kuni 4. päeval 60 mg prednisooni kehapinna 1 m² kohta intravenoosselt või suukaudselt; iga 4 nädala järel, vähemalt 3 korda.

Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiini tase < 1,2 mg/dl) annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiini tase 1,2...3,0 mg/dl) on soovitatav annust 30% võrra vähendada.

Raske maksakahjustusega patsientide kohta (seerumi bilirubiini väärtused > 3,0 mg/dl) andmed puuduvad (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik patsientidel, kellel on kreatiini kliirens > 10 ml/min. Raske neerukahjustusega patsientidega on kogemused piiratud.

Lapsed

Bendamustiinvesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed ei ole piisavad annustamissoovituste andmiseks.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamise vajalikkuse kohta eakatel patsientidel andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosseks infusiooniks 30...60 minuti vältel (vt lõik 6.6).

Infusiooni tohib manustada ainult kemoterapeutikumide kasutamise alase kvalifikatsiooni ja kogemustega arsti järelevalve all.

Keemiaravist põhjustatud hematoloogilise toksilisusega seostatakse luuüdi funktsiooni halvenemist. Ravi ei tohi alustada, kui leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused on langenud vastavalt < 3000/µl või < 75 000/µl (vt lõik 4.3).

Ravi tuleb lõpetada või edasi lükata, kui leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused on langenud vastavalt < 3000/µl või < 75 000/µl. Ravi võib jätkata, kui leukotsüütide väärtused on suurenenud > 4000/µl ja trombotsüütide väärtused > 100 000/µl.

Leukotsüütide ja trombotsüütide alampiir saavutatakse 14...20 päeva pärast ja regeneratsioon 3...5 nädala pärast. Ravita intervallide ajal on soovitatav rangelt jälgida vererakkude arvu (vt lõik 4.4).

Mittehematoloogilise toksilisuse korral tuleb annust vähendada eelmise tsükli suurimast üldise toksilisuse kriteeriumite (*Common Toxicity Criteria*, CTC) astmest lähtudes. CTC 3. astme korral on soovitatav vähendada annust 50% võrra. CTC 4. astme korral on soovitatav ravi katkestada.

Kui patsiendi annust on vaja muuta, tuleb vastava ravitsükli 1. ja 2. päeval manustada individuaalselt arvutatud vähendatud annus.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetamise ajal.
- Raske maksakahjustus (seerumi bilirubiini tase > 3,0 mg/dl).
- Kollatõbi.

- Raskekujuline luuüdi supressioon ja rasked muutused vererakkude arvudes (leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused langenud vastavalt $< 3000/\mu\text{l}$ või $< 75\,000/\mu\text{l}$).
- Suurem operatsioon vähem kui 30 päeva enne ravi algust.
- Infektsioonid, eelkõige koos leukotsütopeeniaga.
- Kollapalaviku vastane vaktsineerimine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Bendamustiinvesinikkloriidiga ravitavatel patsientidel võib tekkida müelosupressioon. Raviga seotud müelosupressiooni tekkimisel tuleb jälgida vähemalt kord nädalas leukotsüütide, trombotsüütide, hemoglobiini ja neutrofiilide tasemeid. Enne järgmise ravitsükli alustamist on soovitatav saavutada järgmised parameetrid: leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused vastavalt $> 4000/\mu\text{l}$ või $> 100\,000/\mu\text{l}$.

Infektsioonid

Bendamustiinvesinikkloriidiga on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud infektsioone, sh bakteriaalsed (sepsis, kopsupõletik) ja oportunistlikud infektsioonid, nagu *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), *varicella zoster* viirus (VZV) ja tsütomegaloviirus (CMV). Pärast bendamustiini kasutamist peamiselt kombinatsioonis rituksimabi või obinutuzumabiga on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) (sh surmaga lõppenud) juhtudest.

Bendamustiinvesinikkloriidi ravi võib põhjustada kestva lümfotsütopeeniat ($< 600/\mu\text{l}$) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (*helper*-T-rakkude) arvu langust ($< 200/\mu\text{l}$) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Lümfotsütopeenia ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenemine on rohkem väljendunud, kui bendamustiini kombineeritakse rituksimabiga. Pärast ravikuuri bendamustiinvesinikkloriidiga on lümfopeeniaga ja madala CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arvuga patsiendid altimad (oportunistlikele) infektsioonidele. Madala CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arvu ($< 200/\mu\text{l}$) korral tuleb kaaluda profülaktikat *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku suhtes. Kõiki patsiente tuleb kogu ravi kestel jälgida hingamisteede nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid uute infektsiooninähtude (sh palavik või hingamisteede sümptomid) ilmnemisest kohe. (Oportunistlike) infektsioonide nähtude ilmnemisel tuleb kaaluda bendamustiinvesinikkloriidi ravi lõpetamist.

Uute või süvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluda PML-i. PML-i kahtluse korral tuleb teha asjakohased diagnostilised uuringud ja ravi peatada kuni PML-i välistamiseni.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Kroonilistel viirus kandjatel on pärast bendamustiinvesinikkloriidi manustamist esinenud B-hepatiidi reaktivatsioon. Mõned juhud lõppesid ägeda maksapuudulikkuse või surmaga. Enne ravi alustamist bendamustiinvesinikkloriidiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. Positiivse B-hepatiidi testiga patsiendid (kaasa arvatud aktiivse haigusega patsiendid) ning patsiendid, kelle B-hepatiidi testid muutuvad positiivseks ravi jooksul, tuleb suunata maksahaiguste ja B-hepatiidi ravi spetsialisti konsultatsioonile. HBV kandjaid, kes vajavad ravi bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi jooksul ja mitu kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

Teatatud on arvukatest nahareaktsioonidest. Nende reaktsioonide hulgas on lööve, rasked kutaansed reaktsioonid ja bulloosne eksanteem. Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) esinemisest, millest mõned juhud lõppesid surmaga. Ravimi väljakirjutajad peavad patsientidele nende nähtude ja sümptomite kohta teavet andma ja nõudma, et nad nende sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduks. Mõned kõrvaltoimed ilmnesid bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel koos teiste vähivastaste ravimitega, seetõttu on nende täpne seos ebakindel. Nahareaktsioonide tekkimisel võivad need ravi jätkamisel progresseeruda ja raskemaks muutuda. Nahareaktsioonide progresseerumisel

tuleb Bendamustine medac kasutamine katkestada või lõpetada. Raskete nahareaktsioonide korral, mis arvatakse olevat seotud bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb ravi katkestada.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kliinilistes uuringutes on bendamustiini sisaldavate raviskeemidega ravitud patsientidel täheldatud suurenenud riski mittemelanoomset tüüpi nahavähkide (basaalrakuline kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) tekkeks. Kõigile patsientidele, eriti neile, kellel on nahavähi riskifaktorid, on soovitatav teha perioodilisi nahauuringuid.

Südame häired

Südamehäiretega patsientidel tuleb ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga hoolikalt jälgida vere kaaliumikontsentratsiooni ning manustada kaaliumilisandeid, kui $K^+ < 3,5$ mEq/l, ning teha EKG-d. Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga on esinenud surmaga lõppenud müokardiinfarkti ja südamepuudulikkuse juhtusid. Samaaegse või varasema südamehaigusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Iiveldus, oksendamine

Iivelduse ja oksendamise sümptomaatiliseks raviks võib manustada antiemeetikumi.

Tuumori lüüsi sündroom

Kliinilistes uuringutes on patsientidel esinenud seoses bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisega tuumori lüüsi sündroomi (TLS). See kaldub algama 48 tunni jooksul pärast bendamustiinvesinikkloriidi esimese annuse saamist ja võib sekkumiseta lõppeda ägeda neerupuudulikkuse ja surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda ennetavaid meetmeid, nagu piisav hüdreeritus, vere biokeemiliste näitajate, eeskätt kaaliumi ja kusihaige tasemete hoolikas jälgimine ning hüpourikeemiliste ainete kasutamine (allopurinool ja rasburikaas). Vähestel juhtudel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest bendamustiini manustamisel samaaegselt allopurinooliga.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes on bendamustiinvesinikkloriidi suhtes sageli esinenud infusioonireaktsioone. Sümptomid on üldjuhul kerged ja nende hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, kihelus ja lööve. Harvadel juhtudel on esinenud raskeid anafülaktilisi ja anafülaksiaalseid reaktsioone. Patsiente tuleb küsitleda pärast nende esimest ravitsükli infusioonireaktsioonile viitavate sümptomite suhtes. Kui patsientidel on varem esinenud infusioonireaktsioone, tuleb edasistes tsüklites kaaluda meetmete kasutusele võtmist raskete reaktsioonide ennetamiseks, sealhulgas antihistamiinsete ainete, antipüreetikumide ja kortikosteroidide kasutamist.

3. astme või raskemate allergilist tüüpi reaktsioonidega patsientide ravi tavaliselt katkestati.

Rasestumisvastased vahendid

Bendamustiinvesinikkloriid on teratogeenne ja mutageenne.

Naised ei tohi ravi ajal ega 6 kuu vältel pärast seda rasestuda. Meespatsiendid ei tohi viljastada last ravi ajal ega kuni 3 kuu jooksul pärast ravi. Enne ravi bendamustiinvesinikkloriidiga peavad nad võimaliku pöördumatu viljatuse tõttu küsima nõu sperma säilitamise kohta.

Ekstravasatsioon

Ekstravasaalne süst tuleb viivitamata katkestada. Pärast lühiajalist aspiratsiooni tuleb nõel eemaldada. Pärast seda tuleb kahjustatud koepiirkonda jahutada. Käsivars tuleb kõrgemale tõsta. Täiendaval ravil, näiteks kortikosteroididel, selge kasulikkus puudub.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole *in vivo* uuritud.

Bendamustine medac'i kasutamisel koos müelosupressiivsete ainetelega võib Bendamustine medac'i ja/või samaaegselt manustatava ravimi toime luuüdi võimenduda. Bendamustine medac'i toksilisust

võib suurendada igasugune ravi, mis vähendab patsiendi funktsionaalset staatust või kahjustab luuüdi funktsiooni.

Bendamustine medac'i kasutamisel koos tsüklosporiini või takroliimusega võib tekkida ülemäärane immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni ohuga.

Tsütostaatikumid võivad vähendada antikehade moodustumist pärast elusviirusega vaktsineerimist ning suurendada infektsiooniriski, mis võib surmaga lõppeda. See risk suureneb isikutel, kelle immuunsus on juba olemasoleva haiguse tõttu nõrgenenud.

Bendamustiini metabolismis osaleb tsütokroomi P450 (CYP) 1A2 isoensüüm (vt lõik 5.2). Seega on võimalik koostoime tekkimine CYP1A2 inhibiitoritega, nagu fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin, atsükloviir ja tsimetidiin.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Bendamustiini genotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised kasutama Bendamustine medac'i ravi ajal ja 6 kuu vältel pärast ravi lõppu tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid. Meestel on soovitatav kasutada Bendamustine medac'i ravi ajal ja 3 kuu vältel pärast ravi lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ja mitte viljastada.

Rasedus

Bendamustine medac'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Mittekliinilistes uuringutes oli bendamustiinvesinikkloriid embrüole ja lootele surmav, teratogeenne ja genotoksiline (vt lõik 5.3). Bendamustine medac'it ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui see on hädavajalik. Ema tuleb teavitada loote riskide suhtes. Kui ravi Bendamustine medac'iga on raseduse ajal hädavajalik või kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb patsienti teavitada riskidest sündimata lapsele ja hoolikalt jälgida. Tuleb kaaluda geneetilise nõustamise võimalust.

Imetamine

Ei ole teada, kas bendamustiin eritub rinnapiima, seetõttu on Bendamustine medac vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Bendamustine medac'i ravi ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetes on täheldatud kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Enne ravi tuleb küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi Bendamustine medac'iga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bendamustiinvesinikkloriid mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga on esinenud ataksiat, perifeerset neuropaatiat ja unisust (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada vältida nende sümptomite tekkimisel potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, näiteks autojuhtimist ja masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel esinevad kõrvaltoimed on hematoloogilised kõrvaltoimed (leukopeenia, trombopeenia), dermatoloogilised toksilisused (allergilised reaktsioonid), keha üldised sümptomid (palavik), seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on andmed, millest on teatatud bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Täpsustamata infektsioon, sh oportunistlik infektsioon (nt <i>Herpes zoster</i> , tsütomegalo- viirus, B-hepatiit)		<i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> pneumoonia	Sepsis	Atüüpiline esmane kopsupõletik	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Tuumori lüüsi sündroom	Müelodüsplas- tiline sündroom, äge müeloidne leukeemia			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Täpsustamata leukopeenia, trombotsüto- peenia, lümfopeenia	Verejooks, aneemia, neutropeenia	Pantsütopeenia	Luuüdi puudulikkus	Hemolüüs	
Immuun- süsteemi häired		Täpsustamata ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon, anafülaksia- laadne reaktsioon	Anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unetus, pearinglus		Unisus, afoonia	Düsgeusia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, antikolinergi- line sündroom, neuroloogilised häired, ataksia, entsefaliit	
Südame häired		Südame funktsiooni- häired, nt südame pekslemine, stenokardia, rütmihäired	Perikardiaalne efusioon, müokardi infarkt, südame- puudulikkus		Tahhükardia	Kodade fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon		Äge vereringe puudulikkus	Flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsude funktsiooni- häire			Kopsufibroos	Pneumoniit, pulmonaalne alveolaarne veritsus
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit			Hemorraagiline ösofagiit, seedetrakti verejooks	
Maksa ja sapiteede häired						Maksa- puudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, täpsustamata naha kahjustused, urtikaaria		Erüteem, dermatiit, kihelus, makulo-papulaarne lööve, hüperhidroos		Stevensi–Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Neerude ja kuseteede häired						Neeru-puudulikkus, nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa			Viljatus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskestapõletik, väsimus, pürektsia	Valu, külmavärinad, dehüdratsioon, anoreksia			Hulgielund-puudulikkus	
Uuringud	Hemoglobiini-sisalduse langus, kreatiniini-sisalduse tõus, ureaasisalduse tõus	ASAT aktiivsuse tõus, ALAT aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, bilirubiini-sisalduse tõus, hüpokaleemia				

(* = kombinatsioonravi rituksimabiga)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Üksikjuhtudel on teatatud nekroosist pärast ravimi tahtmatut ekstravaskulaarset manustamist ning tuumori lüüsi sündroomist ja anafülaksiast.

Patsientidel, kes saavad ravi alküülivate ainetega (kaasa arvatud bendamustiin), on suurenenud müelodüsplastilise sündroomi ja ägedate müeloidsete leukeemiate tekkerisk. Sekundaarsed maligne kasvajad võivad areneda mitu aastat pärast keemiaravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pärast bendamustiinvesinikkloriidi 30-minutilist infusiooni üks kord iga 3 nädala järel oli maksimaalne talutav annus 280 mg/m². Tekkis annust piiravaid südamenähte, mis vastasid üldise toksilisuse (CTC) 2. astmele ja EKG isheemilistele muutustele.

Hilisemas uuringus, milles bendamustiinvesinikkloriidi 30-minutilisi infusioone manustati 1. ja 2. päeval iga 3 nädala järel, osutus maksimaalseks talutavaks annuseks 180 mg/m². Annust piirav toksilisus oli 4. astme trombotsütopeenia. Südamele avaldunud toksilisus selle raviskeemi puhul annust piirav ei olnud.

Vastumeetmed

Spetsiaalne antidoot puudub. Hematoloogiliste kõrvaltoimete raviks võib efektiivsete vastumeetmetena kasutada luuüdi transplantatsiooni ja vereülekandeid (trombotsüüdid, erütrotsüütide suspensioon) või manustada hematoloogilisi kasvufaktoreid.

Bendamustiinvesinikkloriid ja selle metaboliidid on vähesel määral dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, alküülivad ained; ATC-kood: L01AA09

Bendamustiinvesinikkloriid on ainulaadse toimega alküüliv kasvjavastane aine. Bendamustiinvesinikkloriidi kasvjavastane ja tsütotsiidne toime põhineb sisuliselt DNA ühe- ja kahekordsete ahelate ristsidumisel alküülimise teel. Selle tulemusena kahjustatakse DNA matriksi funktsioone ning DNA sünteesi ja parandamist. Bendamustiinvesinikkloriidi kasvjavastast toimet on tõestatud mitmes *in vitro* uuringus inimese erinevate kasvaja rakuliinidega (rinnavähk, mitteväikerakk- ja väikerakk-kopsuvähk, munasarjakartsinoom ja erinevad leukeemiad) ja *in vivo* mitmesugustes eksperimentaalsetes tuumorimudelites hiire, roti ja inimpäritolu tuumoritega (melanoom, rinnavähk, sarkoom, lümfoom, leukeemia ja väikerakk-kopsuvähk).

Bendamustiinvesinikkloriidi toime profiil inimese kasvaja rakuliinides erines teiste alküülivate ainete toimest. Toimeainel puudus või oli väga vähene ristresistentsus inimese kasvaja rakuliinides mitmesuguste resistentsuse mehhanismidega ning see tulenes vähemalt osaliselt DNA suhteliselt püsivast koostoimest. Lisaks tõestati kliinilistes uuringutes, et bendamustiinil puudub täielik ristresistentsus antratsükliinide, alküülivate ainete või rituksimabiga. Hinnatud patsientide arv on siiski väike.

Krooniline lümfotsüüt leukeemia

Näidustust kasutamiseks kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravis toetab üks avatud uuring, milles bendamustiini võrreldi kloorambutsiiliga. Prospektiivses mitmekeskeselises randomiseeritud uuringus osales 319 varem ravimata patsienti, kellel oli ravi vajav krooniline Binet' B- või C-staadiumi lümfotsüüt leukeemia. Esmavaliku ravi bendamustiinvesinikkloriidiga 100 mg/m² i.v. 1. ja 2. päeval (BEN) võrreldi kloorambutsiili kasutamisega 0,8 mg/kg 1. ja 15. päeval (CLB), mõlemas ravirühmas 6 tsükli vältel. Patsientidele manustati tuumori lüüsi sündroomi ennetamiseks allopurinooli.

BEN-rühma patsientidel oli viimase järelkontrolli andmeil progresseerumiseta elulemuse mediaan oluliselt pikem kui CLB-rühma patsientidel (21,5 kuud vs. 8,3 kuud, $p < 0,0001$). Üldine elulemus ei olnud statistiliselt oluliselt erinev (mediaanini ei ulatunud). Remissiooni kestuse mediaan oli BEN-rühmas 19 kuud ja CLB-rühmas 6 kuud ($p < 0,0001$). Ohutuse hindamisel ei leitud kummaski ravirühmas ootamatu olemuse või sagedusega kõrvaltoimeid. BEN-rühmas vähendati annust 34 % patsientidest. BEN-rühmas katkestati ravi 3,9 % patsientidest allergiliste reaktsioonide tõttu.

Indolentsed mitte-Hodgkini lümfoomid

Näidustust kasutamiseks mitte-Hodgkini lümfoomide ravis tugines kahele kontrollrühmata II faasi uuringule.

Keskses prospektiivses mitmekeskeselises avatud uuringus 100 patsiendiga, kellel oli indolentne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom, mis ei allunud ravile rituksimabi monoterapiaga või kombineeritud raviga, kasutati raviks BEN monoterapiat. Patsiendid olid saanud mediaanina 3 varasemat keemiaravi või bioloogilise ravi kuuri. Varasemate rituksimabi sisaldavate ravikuuride arvu mediaan oli 2. Patsientidel ei olnud tekkinud rituksimabi ravi tulemusena ravivastust või tekkinud progresseerumine 6 kuu jooksul pärast ravi. BEN-annus oli 120 mg/m² i.v. 1. ja 2. päeval ning kavandatud ravi kestus vähemalt 6 tsükli. Ravi kestus sõltus ravivastusest (kavandatud 6 tsükli).

Üldine ravivastuse määr oli sõltumatu kontrollkomitee hinnangul 75 %, sealhulgas 17% täielik (CR – *complete response* ja CRu – *complete response, unconfirmed*) ja 58 % osaline. Remissiooni kestuse mediaan oli 40 nädalat. BEN-i taluti selle annuse ja raviskeemi puhul üldiselt hästi. Seda näidustust toetab ka teine prospektiivne mitmekeskuseline avatud uuring 77 patsiendiga. Patsientide populatsioon oli heterogeenne, sellesse kuulusid: indolentsed või transformeerunud B-rakulised mitte-Hodgkini lümfoomid, mis ei allunud ravile rituksimabi monoterapiaga või kombineeritud raviga. Patsientidel ei tekkinud ravivastust või tekkis progresseerumine 6 kuu jooksul või tekkis varasema rituksimabi ravi suhtes häiriv reaktsioon. Patsiendid olid saanud mediaanina 3 varasemat keemiaravi või bioloogilise ravi kuuri. Varasemate rituksimabi sisaldavate ravikuuride arvu mediaan oli 2. Üldine ravivastuse määr oli 76 % ning ravivastuse kestuse mediaan 5 kuud (29 [95 % usaldusvahemik 22,1; 43,1] nädalat).

Hulgimüeloom

Prospektiivses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus osales 131 patsienti, kellel oli kaugelearenenud hulgimüeloom (Durie-Salmoni II aste progresseerumisega või III aste). Esmavaliku ravi, bendamustiinvesinikkloriidi koos prednisooniga (BP), võrreldi melfalaani ja prednisooni (MP) kasutamisega. Annuseks oli bendamustiinvesinikkloriid 150 mg/m² i.v. 1. ja 2. päeval või melfalaan 15 mg/m² i.v. 1. päeval, mõlemad koos prednisooniga. Ravi kestus sõltus ravivastusest ning oli BP rühmas keskmiselt 6,8 ja MP rühmas 8,7 tsüklit.

BP-ravi saanud patsientidel oli progresseerumiseta elulemusaja mediaan pikem kui MP rühma patsientidel (15 [95 % usaldusvahemik 12...21] versus 12 [95 % usaldusvahemik 10...14] kuud) ($p = 0,0566$). Ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja mediaan oli BP rühmas 14 kuud ja MP rühmas 9 kuud. Remissiooni kestus oli BP kasutamisel 18 kuud ja MP kasutamisel 12 kuud. Üldise elulemusaja erinevus ei olnud märkimisväärselt oluline (BP puhul 35 kuud ja MP puhul 33 kuud). Mõlemas ravirühmas vastas taluvus nende ravimite teadaolevale ohutusprofiilile, kusjuures BP-rühmas oli annuse vähendamisi oluliselt rohkem.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg $t_{1/2\beta}$ pärast 30-minutilist i.v. infusiooni 120 mg/m² oli 12 uuringus osalejal 28,2 minutit.

Pärast 30-minutilist i.v. infusiooni oli keskne jaotusmaht 19,3 l. Püsikontsentratsiooni tingimustes oli jaotusmaht pärast i.v. boolussüsti 15,8...20,5 l.

Üle 95% ainest seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga).

Biotransformatsioon

Bendamustiini põhiline kliirensitee on hüdrolüüs monohüdroksü- ja dihüdroksübendamustiiniks.

N-desmetüülbendamustiini ja gammahüdroksübendamustiini moodustumises maksas toimuva metabolismi tulemusena osaleb tsütokroomi P450 (CYP) 1A2 isoensüüm. Bendamustiini teine oluline metabolismitee hõlmab konjugatsiooni glutatiooniga.

In vitro bendamustiin ei inhibeerinud CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ega CYP 3A4.

Eritumine

Keskmine kogukliirens pärast 30-minutilist i.v. infusiooni 120 mg kehapiinna 1 m² kohta 12 uuringus osalejal oli 639,4 ml/minutis. Ligikaudu 20% manustatud annusest väljus 24 tunni jooksul uriiniga. Uriiniga eritunud koguste järjestus oli järgmine: monohüdroksübendamustiin > bendamustiin > dihüdroksübendamustiin > oksüdeeritud metaboliit > N-desmetüülbendamustiin. Polaarsed metaboliidid elimineeruvad põhiliselt sapiga.

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel oli maksast 30...70% kasvajast kahjustatud ja kerge maksakahjustus (seerumi bilirubiinitase < 1,2 mg/dl), farmakokineetiline käitumine ei muutunud. C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, jaotusmahu ja kliirensi osas ei olnud olulisi erinevusi võrreldes normaalse maksa- ja

neerufunktsiooniga patsientidega. Bendamustiini AUC ja kogu keha kliirens on seerumi bilirubiinitasemega pöördvõrdelised.

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel oli kreatiniini kliirens > 10 ml/min, sealhulgas dialüüsist sõltuvatel patsientidel, ei olnud $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, jaotusmahu ja kliirensi osas olulisi erinevusi normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidest.

Eakad uuringus osalejad

Farmakokineetilistes uuringutes osalejad olid kuni 84 aasta vanused. Kõrgem vanus bendamustiini farmakokineetikat ei mõjuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Histoloogilistes uuringutes koertega leiti seedetraktist makroskoopilist nähtavat limaskestahüperemiat ja veritsemist. Mikroskoopilised uuringud näitasid ulatuslikke muutusi lümfikoes, mis viitasid immunosupressioonile ning neeru- ja munandituubulite muutustele, samuti atroofilisi nekrootilisi muutusi eesnäärme epiteelis.

Loomkatsed näitasid bendamustiini embrüotoksilisust ja teratogeenset toimet.

Bendamustiin kutsub esile kromosoomide hälbeid ning on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. Pikaajalistes uuringutes emaste hiirtega oli bendamustiin kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Infusioonilahus

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 3,5 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C 60% suhtelise õhuniiskuse juures ning 2 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, polüetüleenkottides.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaik-kollane I tüüpi klaasist 25 ml viaal bromobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumkattega.

Merevaik-kollane I tüüpi klaasist 50 ml viaal bromobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumkattega.

25 ml viaalid sisaldavad 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi ning karbis on 1, 5 või 10 viaali.

50 ml viaalid sisaldavad 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi ning karbis on 1 või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Bendamustiinvesinikkloriidi käsitlemisel tuleb vältida selle inhaleerimist ning kokkupuutumist naha või limaskestadega (kanda kaitsekindaid ja -rõivaid!). Saastunud kehaosi tuleb hoolikalt loputada vee ja seebiga, silmi loputada füsioloogilise lahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel (laminaarne vool), kasutades vedelikku mitteläbilaskvat, absorbeerivat ühekordselt kasutatavat kilet. Rasedad töötajad ei tohi tsütostaatilisi aineid käsitseda.

Infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks süsteveega, lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja manustada seejärel intravenoosse infusioonina. Kasutada aseptilisi võtteid.

1. Manustamiskõlblikuks muutmine

Pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks kohe pärast viaali avamist.

Iga Bendamustine medac'i viaal, milles on 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi, tuleb muuta manustamiskõlblikuks 10 ml süsteveega, loksutamise teel.

Iga Bendamustine medac'i viaal, milles on 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi, tuleb muuta manustamiskõlblikuks 40 ml süsteveega, loksutamise teel.

Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat sisaldab 2,5 mg bendamustiinvesinikkloriidi 1 ml kohta ning on välimuselt selge värvitu lahus.

2. Lahjendamine

Pärast selge lahuse saavutamist (tavaliselt 5...10 minuti pärast) tuleb lahjendada kogu Bendamustine medac'i soovituslik annus kohe 0,9% NaCl lahusega, et saada lõplikuks koguseks ligikaudu 500 ml. Bendamustine medac tuleb lahjendada 0,9% NaCl lahusega ja mitte ühegi muu süstelahusega.

3. Manustamine

Lahus manustatakse intravenoosse infusioonina 30...60 minuti jooksul.

Viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

874115

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.07.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.04.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2023