

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bendamustine Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab bendamustiinvesinikkloriidimonohüdraati, mis vastab 25 mg bendamustiinvesinikkloriidile.

Üks 1 ml viaal sisaldab bendamustiinvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 25 mg bendamustiinvesinikkloriidile.

Üks 4 ml viaal sisaldab bendamustiinvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 100 mg bendamustiinvesinikkloriidile.

INN. *Bendamustinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu kuni kollane lahus.

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 kehapiina 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 kehapiina 1 m² kohta; iga 3 nädala järel vähemalt 6 korda.

Hulgimüeloom

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

Maksakahjustus

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

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

Neerukahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik patsientidel, kellel on kreatiiniini 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

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

Manustamisviis

Intravenoosne infusioon 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 lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Imetamise ajal.
- Raske maksakahjustus (seerumi bilirubiin > 3,0 mg/dl).
- Ikterus.
- Raske luuüdi supressioon ja rasked muutused vererakkude arvudes (leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused langenud vastavalt < 3000/µl või < 75 000/µl).
- Suurem operatsioon vähem kui 30 päeva enne ravi algust.

- Infektsioonid, eelkõige koos leukotsütopeeniaga.
- Kollapalaviku vastane vaksineerimine.

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 sisaldusi. 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

Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud infektsioone, kaasa arvatud bakteriaalsed (sepsis, kopsupõletik) ja oportunistlikud infektsioonid, nagu *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), *varicella zoster* viirus (VZV) ja tsütomegaloviirus (CMV). Pärast bendamustiooni kasutamist peamiselt kombinatsioonis rituksimabi või obinutumumabiga on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) (sh surmaga lõppenud) juhtudest. Ravi bendamustiinvesinikkloriidiga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat ($< 600/\mu\text{l}$) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) arvu vähenemist ($< 200/\mu\text{l}$) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. Lümfotsütopeenia ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenemine on rohkem väljendunud, kui bendamustiooni kombineeritakse koos rituksimabiga.

Lümfopeeniaga ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude madala arvuga patsientidel suurendab ravi bendamustiinvesinikkloriidiga tundlikkust (oportunistlike) infektsioonide suhtes. CD4 suhtes positiivsete T-rakkude väikese arvu ($< 200/\mu\text{l}$) korral tuleb kaaluda *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP) profülaktikat. Kõiki patsiente tuleb kogu ravi vältel jälgida respiratoorsete nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid koheselt uutest infektsiooni nähtudest, kaasa arvatud palavik või respiratoorsed sümptomid. Bendamustiinvesinikkloriidi ravi lõpetamist tuleb kaaluda, kui esinevad (oportunistlike) infektsioonide sümptomid.

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

On teatatud mitmesuguste nahareaktsioonide tekkest. Nendeks nähtudeks on olnud lööve, rasked kutaansed reaktsioonid ja bulloosne eksanteem. Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevensi–Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioonist (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Ravimi väljakirjutajad peavad patsientidele nende reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta teavet andma ja nõudma, et nad nende sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduks. Mõningad nähud tekkisid bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel koos muude vähiravimitega, seega ei ole nende täpne seos selge. Nahareaktsioonide tekkimisel võivad need ravi jätkamisel progresseeruda ja raskemaks muutuda. Nahareaktsioonide progresseerumisel tuleb bendamustiooni kasutamine katkestada või lõpetada. Rasketes nahareaktsioonides korral, mis arvatakse olevat seotud bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb ravi katkestada.

Südame häired

Ravi ajal bendamustiiinvesinikkloriidiga tuleb hoolikalt jälgida südamehäiretega patsientidel vere kaaliumikontsentratsiooni ning manustada kaaliumilisandeid, kui $K^+ < 3,5$ mEq/l, ning teha EKG-d. Ravi ajal bendamustiiinvesinikkloriidiga on teatatud surmaga lõppenud müokardiinfarkti ja südamepuudulikkuse juhtumitest. 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 bendamustiiini kasutamisega tuumori lüüsi sündroomi (TLS). See kaldub algama 48 tunni jooksul pärast bendamustiiini 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 kusi-happe sisalduse hoolikas jälgimine ning hüpourikeemiliste ainete kasutamine (allopurinool ja rasburikaas). Vähestel juhtudel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest bendamustiiini manustamisel samaaegselt allopurinooliga.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes on bendamustiiinvesinikkloriidi suhtes sageli esinenud infusioonireaktsioone. Sümptomid on üldjuhul kerged ja nende hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, kihelus ja lööve. Harvadel juhtudel on esinenud raskeid anafülaktilisi ja anafülaksialaadseid 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

Bendamustiiinvesinikkloriid on teratogeenne ja mutageenne.

Naised ei tohi ravi ajal rasestuda. Meespatsiendid ei tohi viljastada last ravi ajal ega kuni 6 kuu jooksul pärast ravi. Enne ravi bendamustiiinvesinikkloriidiga 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.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kliinilistes uuringutes on bendamustiiini sisaldavate raviskeemidega ravitud patsientidel täheldatud suurenenud riski mitte-melanoomset tüüpi nahavähkide (basaalrakuline kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) tekkeks.

Lahjendamine

Bendamustine Accord'i tuleb enne kasutamist sobiva lahusega lahjendada. Bendamustiiini kontsentratsioon Bendamustine Accord'is erineb teistest bendamustiiini ravipreparaatidest (lahjendamise kohta vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole *in vivo* uuritud.

Bendamustiini kasutamisel koos müelosupressiivsete ainetega võib bendamustiini ja/või samaaegselt manustatava ravimi toime luuüdile võimendada. Bendamustiini toksilisust võib suurendada igasugune ravi, mis vähendab patsiendi funktsionaalset staatust või kahjustab luuüdi funktsiooni.

Bendamustiini kasutamisel koos tsüklosporiini või takroliimusega võib tekkida ülemäärane immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni ohuga.

Tsütostaatikumid võivad vähendada antikehade moodustumist pärast elusviirusega vaksineerimist 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 või tsimetidiin.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bendamustiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Mittekliinilistes uuringutes oli bendamustiinvesinikkloriid embrüole ja lootele surmav, teratogeenne ja genotoksiline (vt lõik 5.3). Bendamustiini ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui see on hädavajalik.

Emal tuleb teavitada loote riskide suhtes. Kui ravi bendamustiiniga on raseduse ajal hädavajalik või kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb patsienti teavitada riskidest sündimata lapsele ja hoolikalt jälgida. Tuleb kaaluda geneetilise nõustamise võimalust.

Fertiilsus

Fertiilses eas naised peavad kasutama enne ravi bendamustiiniga ja ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Bendamustiiniga ravitavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Enne ravi tuleb küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi bendamustiiniga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bendamustine Accord mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ravi ajal Bendamustine Accord'iga 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

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

Allolevas tabelis on andmed, mis on saadud bendamustiinvesinikkloriidiga.

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 jirovecii</i> pneumoonia	Sepsis	Atüüpiline primaarne kopsupõletik	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)		Tuumori lüüsi sündroom	Müelodüs- plastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia			
Vere ja lümfishüsteemi häired	Täpsustamata* leukopeenia, trombotsüto- peenia, lümfopeenia	Verejooks, aneemia, neutropeenia	Pantsüto- peenia	Luuüdi puudulikkus	Hemolüüs	
Immuun- süsteemi häired		Täpsustamata* ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unetus, pearinglus		Unisus, afoonia	Düsgeusia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, antikolinergi- line sündroom, neuroloogi- lised häired, ataksia, entsefaliit	
Südame häired		Südame funktsiooni- häired, nt palpitatsioonid, stenokardia, arütmia	Peri- kardiaalne infusioon, 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			Hemorraagi- line ösofagiit, seedetrakti verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, täpsustamata naha-		Erüteem, dermatiit, kihelus,		Stevensi- Johnsoni sündroom,

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)
		kahjustused, urtikaaria		makulopapu- loosne lööve, hüperhidroos		toksiline epidermaalne nekroolüüs (TEN), ravim- reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa			Viljatus	
Neerude ja kuseteede häired						Neeru- puudulikkus
Maksa ja sapiteede häired						Maksa- puudulikkus
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Limaskesta põletik, väsimus, püreeksia	Valu, külmavärinad, dehüdratsioon, anoreksia			Hulgielundi puudulikkus	
Uuringud	Hemoglobiini- sisalduse langus, kreatiniini- sisalduse tõus, uureasisalduse tõus	ASAT aktiivsuse tõus, ALAT aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, bilirubiini- sisalduse tõus, hüpokaleemia				

* = kombinatsioonravi rituksimabiga

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Üksikjuhtudel on esinenud nekroosi tahtmatu ekstravaskulaarse manustamise korral ning tuumori lüüsi sündroomi ja anafülaksia.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Bendamustiini 30-minutilise infusiooni korral üks kord iga 3 nädala järel oli maksimaalne talutav annus 280 mg/m². Tekkisid annust piiravad südamenähud, mis vastasid üldise toksilisuse (CTC) 2. astmele ja EKG-s isheemilistele muutustele.

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

Vastumeetmed

Spetsiaalne antidoot puudub. Hematoloogiliste kõrvaltoimete raviks võib efektiivsete vastumeetmetena kasutada luuüdi transplantaatsiooni ja vereülekanndeid (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 alküülamise teel. Selle tulemusena kahjustatakse DNA maatriksi funktsioone ning DNA sünteesi ja parandamist. Bendamustiinvesinikkloriidi kasvjavastast toimet on tõestatud mitmes *in vitro* uuringus inimese erinevate kasvujate 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 bendamustiin võrreldi kloorambutsiiliga. Prospektiivses mitmekeskses randomiseeritud uuringus osales 319 varem ravimata patsienti, kellel oli ravi vajav krooniline lümfotsüüt leukeemia Binet' järgi B- või C-stadiumis. 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.

Keskmes prospektiivses mitmekeskses 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 said mediaanina 3 varasemat keemiaravi või bioloogilise ravi kuuri. Varasemate rituksimabi sisaldavate ravikuuride arv oli 2. Patsientidel ei tekkinud rituksimabi ravi tulemusena ravivastust või progresseerumist 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 progresseerumist 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 järgi II staadium progresseerumisega või III staadium). Esmavaliku ravi, bendamustiinvesinikkloriidi koos prednisooniga (BP), võrreldi melfalaani ja prednisooni (MP) kasutamisega. Mõlemas ravirühmas vastas taluvus nende ravimite teadaolevatele ohutusprofiilidele, kusjuures BP rühmas oli annuse vähendamisi oluliselt rohkem. 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 tsükli.

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 $t_{1/2B}$ pärast 30-minutilist i.v. infusiooni 120 mg/m² oli 12 uuringus osalejale 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% ainetest seondub plasmavalkudega (eelkõige albumiiniga).

Biotransformatsioon

Bendamustiooni põhiline kliirensitee on hüdroolüüs monohüdroksü- ja dihydroksübendamustiiniks. N-desmetüülendamustiooni ja gammahüdroksübendamustiooni moodustumises maksas toimuva metabolismi tulemusena osaleb tsütokroomi P450 (CYP) 1A2 isoensüüm. Bendamustiooni teine oluline metabolismitee hõlmab konjugatsiooni glutatiooniga.

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

Eritumine

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

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel oli maksast 30...70% kasvajast kahjustatud ja kerge maksakahjustus (seerumi bilirubiinisaldus < 1,2 mg/dl), farmakokineetiline käitumine ei muutunud. C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2B}$, jaotusmahu ja kliirensi osas ei olnud olulisi erinevusi võrreldes normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidega. Bendamustiooni AUC ja organismi kogukliirens on seerumi bilirubiinisaldusega 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 ei mõjutanud bendamustiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Histoloogilistes uuringutes koertega leiti seedetraktist makroskoopilist nähtavat limaskesta hüperemiat 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 kutsus 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

Butüülhüdrosütolueen (E321)

Makrogool

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast viaali avamist

Keemiline, füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus kasutamisel on tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$. Pärast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$.

Infusioonilahus

Pärast lahjendamist on ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud polüetüleenkottides 3,5 tunni jooksul temperatuuril 25°C ning 2 päeva jooksul temperatuuril $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Mitmeannuselise viaali saastumise riski minimeerimise eest iga annuse väljavõtmise ajal vastutab kasutaja. Viaali etiketile märkida esimese annuse väljavõtmise kuupäev ja kellaeg. Kasutuskordade vahel preparaadi lahust mitte lahjendada süstevee või lahustiga ning hoida mitmeannuselise viaal soovitatud säilitamistingimustes $2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml viaal (viaali maht 2 ml): merevaigukollased klaasist viaalid klorobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, millel on punane plastmassist eemaldatav kate. Viaalid on kaitseümbrises.

4 ml viaal (viaali maht 6 ml): merevaigukollased klaasist viaalid klorobutüülkummist punnkorgi ja punase alumiiniumümbrisega, millel on valge plastmassist eemaldatav kate. Viaalid on kaitseümbrises.

Üks pakend sisaldab 1 või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Bendamustine Accord'i 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 soolalahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel (laminaarne vool), kasutades vedelikku mitteläbilaskvat, absorbeerivat ühekordselt kasutatavat kilet. Rasedad töötajad ei tohi tsütotoksilisi aineid käsitleda.

Infusioonilahuse kontsentrati tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja manustada seejärel intravenoosse infusioonina. Kasutada aseptilisi võtteid.

1. Lahjendamine

Aseptilistes tingimustes tõmmata viaalist välja annustamiseks vajalik kogus Bendamustine Accord'i. Bendamustine Accord'i 25 mg/ml soovitatav annus lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lõppmahuni ligikaudu 500 ml.

Bendamustine Accord'i lahjendamisel tuleb arvestada, et bendamustiini kontsentratsioon (25 mg/ml) on kõrgem kui tavalistes bendamustiini kontsentraatides, mis on saadud bendamustiini pulbrit sisaldavate ravimite lahustamisel.

Bendamustine Accord'i tuleb lahjendada 0,9% naatriumkloriidi lahusega ja mitte ühegi muu süstelahusega.

Soovitatud lahjendamisel saadakse selge värvitu kuni kollakas lahus, mis praktiliselt ei sisalda nähtavaid osakesi.

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Ravimit mitte kasutada, kui on märgata rikkemise märke, näiteks nähtavad osakesed või värvimuutus.

2. Manustamine

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

Viaalid on ette nähtud mitmekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

1054622

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2023