

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bendamustine Boston Biopharma 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi (bendamustiinvesinikkloriidmonohüdraadina).  
Üks vial sisaldab 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi (bendamustiinvesinikkloriidmonohüdraadina).

INN. *Bendamustinum*.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
Valge kuni valkjast lüofiliseeritud pulber või kook.

## 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> kohta; iga 3 nädala järel vähemalt 6 korda.

##### *Hulgimüeloom*

1. ja 2. päeval 120...150 mg bendamustiinvesinikkloriidi kehapiinna 1 m<sup>2</sup> kohta; 1. kuni 4. päeval 60 mg prednisooni kehapiinna 1 m<sup>2</sup> 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 kreatiniini 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/ $\mu$ l või < 75 000/ $\mu$ l (vt lõik 4.3).

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

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 arvatud 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 bilirubiin > 3,0 mg/dl).
- Ikterus.
- Raske luuüdi supressioon ja rasked muutused vererakkude arvudes (leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused langenud vastavalt < 3000/ $\mu$ l või < 75 000/ $\mu$ l).
- 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/ $\mu$ l või > 100 000/ $\mu$ 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 tsitomegaloviirus (CMV). Pärast bendamustiini kasutamist peamiselt kombinatsioonis rituksimabi või obinutusumabiga on teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) (sh surmaga lõppenud) juhtudest. Ravi bendamustiinvesinikkloriidiga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat (< 600/ $\mu$ l) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (abistaja T-rakkude) arvu vähenemist (< 200/ $\mu$ l) vähemalt 7...9 kuu jooksul pärast ravi lõppemist. Lümfotsütopeenia ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenemine on rohkem väljendunud, kui bendamustiini 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/ $\mu$ 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 viiruskandjatel 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 bendamustiini 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 mitte-melanoomset tüüpi nahavähkide (basaarakuline kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) tekkeks. Kõigile patsientidele, eriti neile, kellel on nahavähi riskifaktorid, on soovitatav

teha perioodilisi nahauuringuid.

#### 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 kusihaiguse 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.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole *in vivo* uuritud.

Bendamustiiini kasutamisel koos müelosupressiivsete ainetelega võib bendamustiiini ja/või samaaegselt manustatava ravimi toime luuüdile võimenduda. Bendamustiiini toksilisust võib suurendada igasugune ravi, mis vähendab patsiendi funktsionaalset staatust või kahjustab luuüdi funktsiooni.

Bendamustiiini 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**

#### 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 ravitavalistel 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 Boston Biopharma mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal Bendamustine Boston Biopharma'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, oksendamine).

Allolevas tabelis on andmed, mis on saadud bendamustiinvesinikkloriidiga.

**Tabel 1: Kõrvaltoimed bendamustiinvesinikkloriidiga ravitud patsientidel.**

MedDRA organüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 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> , tsütomegaloviirus, B-hepatiit)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia	Sepsis	Atüüpiline primaarne kopsupõletik	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Tuumori lüüsi sündroom	Müelodüplastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Täpsustamata leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia	Verejooks, aneemia, neutropeenia	Pantsütopeenia	Luuüdi puudulikkus	Hemolüüs	
Immuunsüsteemi häired		Täpsustamata ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unetus, pearinglus		Unisus, afoonia	Düsgeusia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, antikolinergiline sündroom, neuroloogilised häired, ataksia, entsefaliit	
Südame häired		Südame funktsiooni-häired, nt palpitatsioonid, stenokardia, arütmia	Perikardiaalne infusioon, müokardiinfarkt, südamepuudulikkus		Tahhükardia	Kodade fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon		Äge vereringe puudulikkus	Flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsude funktsiooni-häire			Kopsufibroos	Pneumoniit, pulmonaalne alveolaarne veritsus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit			Hemorraagiline ösofagiit, seedetrakti verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, täpsustamata naha-kahjustused, urtikaaria		Erüteem, dermatiit, kihelus, makulopapuloosne lööve, hüperhidroos		Stevensi–Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa			Viljatus	
Neerude ja kuseteede häired						Neerupuudulikkus
Maksa ja sapiteede häired						Maksa- puudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskestapõletik, väsimus, pürektsia	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 anafülaksiat.

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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest

kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Bendamustiini 30-minutilise infusiooni korral üks kord iga 3 nädala järel oli maksimaalne talutav annus 280 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. 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 vereülekanneid (trombotsüüdid, erütrotsüüdid suspensioon) või manustada hematoloogilisi kasvufaktoreid.

Bendamustiinvesinikkloriid ja selle metaboliidid on vähesel määral dialüüsitavad.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, alküülivad ained, ATC-kood: L01AA09

Bendamustiinvesinikkloriid on ainulaadse toimega alküüliv kasvajavastane aine.

Bendamustiinvesinikkloriidi kasvajavastane ja tsütotsiidne toime põhineb sisuliselt DNA ühe- ja kahekordsete ahelate ristsidumisel alküülimise teel. Selle tulemusena kahjustatakse DNA maatriksi funktsioone ning DNA sünteesi ja parandamist. Bendamustiinvesinikkloriidi kasvajavastast 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 mitmekeskuselises 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/m<sup>2</sup> 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*

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

Kesktes 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 oli tekkinud progresseerumine 6 kuu jooksul pärast ravi. BEN-annus oli 120 mg/m<sup>2</sup> 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 mitmekeskeseline avatud uuring 77 patsiendiga. Patsientide populatsioon oli heterogeenne, selsse 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 mitmekeskeselises 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/m<sup>2</sup> i.v. 1. ja 2. päeval või melfalaan 15 mg/m<sup>2</sup> 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  $t_{1/2\beta}$  pärast 30-minutilist i.v. infusiooni 120 mg/m<sup>2</sup> 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 dihydroksüendamustiiniks. N-desmetüülendamustiini ja gammahüdroksüendamustiini moodustumises maksas toimuva metabolismi tulemusena osaleb tsütokroomi P450 (CYP) 1A2 isoensüüm. Bendamustiini teine oluline metabolismitee hõlmab konjugatsiooni glutatiooniga.

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

### Eritumine

Keskmine kogukliirens pärast 30-minutilist i.v. infusiooni 120 mg/m<sup>2</sup> oli 12 uuringus osalejatel 639,4 ml/min. Ligikaudu 20% manustatud annusest väljus 24 tunni jooksul uriiniga. Uriiniga eritunud koguste järjestus oli järgmine: monohüdroksübendamustiin > bendamustiin > dihüdroksübendamustiin > 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<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2β</sub>, jaotusmahu ja kliirensi osas ei olnud olulisi erinevusi võrreldes normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidega. Bendamustiini AUC ja organismi kogukliirens on seerumi bilirubiinisaldusega pöördvõrdelised.

### Neerukahjustus

Patsientidel, kellel oli kreatiniini kliirens > 10 ml/min, sealhulgas dialüüsisist sõltuvatel patsientidel, ei olnud C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2β</sub>, 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 ilmnenu 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 lümfikoos, mis viitasid immunosupressioonile ning neeru- ja munandituubulite muutustele, samuti atroofilisi nekrootilisi muutusi eesnäärme epiteelis.

Loomkatsed näitasid bendamustiini embrüotoksilisust ja teratogeenset toimet.

Bendamustiin põhjustab 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 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

Pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks kohe pärast viaali avamist.

Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat tuleb kohe lahjendada 0,9%-lise naatriumkloriidi lahusega.

### Infusioonilahus

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus

tõestatud polüetüleenkottides 3,5 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ning 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

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 lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

20 ml ja 50 ml merevaiguvärvi klaasist (I tüüpi) viaalid brombutüülkummist korgiga, mis on suletud alumiiniumtihendiga.

20 ml viaalid sisaldavad 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi.

50 ml viaalid sisaldavad 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi.

Igas pappkarbis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Bendamustiini 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 tsütostaatilisi aineid käsitleda.

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

Iga viaali sisu, milles on 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi, tuleb muuta manustamiskõlblikuks 10 ml süsteveega, loksutades.

Iga viaali sisu, milles on 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi, tuleb muuta manustamiskõlblikuks 40 ml süsteveega, loksutades.

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

##### 2. Lahjendamine

Pärast selge lahuse saamist (tavaliselt 5...10 minuti pärast) tuleb lahjendada kogu Bendamustine Boston Biopharma'i soovituslik annus kohe 0,9% naatriumkloriidi lahusega, et saada lõplikuks koguseks ligikaudu 500 ml. Bendamustine Boston Biopharma peab lahjendama 0,9% naatriumkloriidi 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**

UAB Boston Biopharma LT,  
J. Savickio g. 4, LT-01108 Vilnius,  
Leedu

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

1070222

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.09.2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2022