

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bendamustine Kabi, 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi.

Üks vial sisaldab 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi.

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

INN: *Bendamustinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber või kook.

pH: 2,5...3,5

Osmolaalsus: 200...320 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise lümfoidse leukeemia (Binet' järgi B- või C-staadium) esmavaliku ravi patsientidel, kellel ei ole sobiv kasutada 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 progresseerumisega või III staadium) esmavaliku ravi koos prednisooniga üle 65 aasta vanustel patsientidel, kes ei vasta autoloogsete 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 lümfoidse leukeemia monoterapia

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

Ritüksimab-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 maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiini tase < 1,2 mg/dl) annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiini tase 1,2...3,0 mg/dl) on soovitatav annust 30% võrra vähendada.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega 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 kreatiiniini kliirens > 10 ml/min. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega on kogemused piiratud.

Lapsed

Bendamustiinvesinikkloriidi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed ei ole piisavad, et anda soovitusi annustamise kohta.

Eakad patsiendid

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

Manustamisviis

Intravenoosne infusioon 30...60 minuti jooksul (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 mikroliitris või < 75 000 mikroliitris (vt lõik 4.3).

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

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 juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Imetamise ajal.

Raske maksafunktsiooni kahjustus (seerumi bilirubiini tase > 3,0 mg/dl). Ikterus.

Raskekujuline luuüdi supressioon ja rasked muutused vererakkude arvudes (leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused langenud vastavalt < 3000 mikroliitris või < 75 000 mikroliitris).
Suur kirurgiline operatsioon vähem kui 30 päeva enne ravi algust.
Infektsioonid, eelkõige koos leukotsütopeeniaga.
Kollapalaviku vastane vaksineerimine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Bendamustiinvesinikkloriidiga ravitaval 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 mikroliitris või > 100 000 mikroliitris.

Infektsioonid

Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud infektsioone, kaasa arvatud bakteriaalsed (sepsis, pneumoonia) ja oportunistlikud infektsioonid nagu *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia (PJP), *varicella zoster* viirus (VZV) ja tsitomegaloviirus (CMV). Ravi bendamustiinvesinikkloriidiga võib põhjustada pikemaajalist lümfotsütopeeniat (< 600/ μ l) ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude (helper-T-rakkude) arvu vähenemist (< 200/ μ l) vähemalt 7 kuni 9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Lümfotsütopeenia ja CD4 suhtes positiivsete T-rakkude vähenemine on enam väljendunud bendamustiinvesinikkloriidi kombineerimisel rituksimabiga. Patsiendid, kellel pärast ravi bendamustiinvesinikkloriidiga esineb lümfopenia ja madal CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arv, on vastuvõtlikumad (oportunistlikele) infektsioonidele. Madala CD4 suhtes positiivsete T-rakkude arvu (< 200/ μ l) korral tuleb kaaluda profülaktikat *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia suhtes. Kõiki patsiente tuleb ravi jooksul jälgida respiratoorsete nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb nõustada, et nad teataksid uute infektsiooninähtude, sh palavik või hingamisteede sümptomid, ilmumisest kohe. (Oportunistlike) infektsioonide nähtude esinemisel tuleb kaaluda bendamustiinvesinikkloriidravi lõpetamist.

Hepatiit B reaktivatsioon

Kroonilistel viirus kandjatel on pärast bendamustiinvesinikkloriidi manustamist esinenud hepatiit B 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 erinevatest nahareaktsioonidest. Nendeks nähtudeks on olnud lööve, rasked kutaansed reaktsioonid ja bulloosne eksanteem. Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermise nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Ravimit määrav arst peab patsiente teavitama nende reaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning ütlema, et selliste sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda abi saamiseks arsti poole. Mõningad nahud 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 Bendamustine Kabi kasutamine edasi lükata või lõpetada. Raskete nahareaktsioonide korral, mis arvatakse olevat seotud bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb ravi katkestada.

Südame häired

Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga tuleb hoolikalt jälgida vere kaaliumisisaldust ning manustada kaaliumilisandeid, kui $K^+ < 3,5$ mEq/l, ning teha EKG-d.

Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga on teatatud surmaga lõppenud müokardiinfarkti ja südamepuudulikkuse juhtudest. Patsiente, kellel on samaaegselt või anamneesis südamehaigus, tuleb hoolikalt jälgida.

Iiveldus, oksendamine

Iivelduse ja oksendamise sümptomaatiliseks raviks tuleb manustada antiemeetikumi.

Tuumori lüüsi sündroom

Kliinilistes uuringutes on patsientidel esinenud seoses bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisega tuumori lüüsi sündroomi (TLS). See algab tavaliselt 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 keemilise koostise, eelkõige kaaliumi ja kusihaige tasemete hoolikas jälgimine ning hüpourikeemiliste ainete kasutamine (allopurinool ja rasburikaas). Bendamustiini ja allopurinooli samaaegsel kasutamisel esinenud mõnel juhul Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilist nekrolüüsi.

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 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 patsientidele ravimit tavaliselt enam ei manustatud.

Rasestumisvastased vahendid

Bendamustiinvesinikkloriid on teratogeenne ja mutageenne.

Naised ei tohi ravi ajal rasestuda. Meespatsiendid ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Enne ravi bendamustiinvesinikkloriidiga peavad nad võimaliku pöördumatu viljatuse tõttu uurima võimalusi sperma säilitamiseks.

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.

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

Bendamustiinvesinikkloriidi 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 tsütokroom 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/kontratseptsioon/fertiilsus

Fertiilses eas naised peavad enne ravi Bendamustine Kabi`ga ja ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Bendamustine Kabi`ga ravitavatel meestel on soovitatav mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Enne ravi tuleb uurida võimalusi sperma säilitamiseks, sest Bendamustine Kabi võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Rasedus

Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Mittekliinilistes uuringutes oli bendamustiinvesinikkloriid embrüole ja lootele surmav, teratogeenne ja genotoksiline (vt lõik 5.3). Bendamustine Kabi`t ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on hädavajalik. Ema tuleb teavitada loote riskide suhtes. Kui ravi Bendamustine Kabi`ga 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 Kabi vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Bendamustine Kabi-ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bendamustiinvesinikkloriid mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga on teatatud ataksiast, perifeersesst neuropaatiast ja unisusest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb hoiduda potentsiaalselt ohtlikest tegevustest nagu autojuhtimine ja masinate kasutamine.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Allolevas tabelis on esitatud bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel saadud andmed.

Tabel 1. Kõrvaltoimed bendamustiinvesinikkloriidiga ravitud patsientidel.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1000	Väga harv < 10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Mujal klassifit- seerimata infektsioon*, sh oportunistlik infektsioon (sh <i>Herpes zoster</i> , tsütomegalo-		<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia	Sepsis	Atüüpiline primaarne kopsupõletik	

	viirus, hepatiit B)					
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Tuumori lüüsi sündroom	Müelo- düplastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Mujal klassifit- seerimata leukopeenia*, trombo- tsütopeenia, lümfopeenia	Hemorraagia, aneemia, neutropeenia	Pantsütopeenia	Luuüdi puudulikkus	Hemolüüs	
Immuun- süsteemi häired		Mujal klassifit- seerimata ülitundlikkus*		Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktiline šokk	
Närvistüsteemi häired	Peavalu	Unetus Pearinglus		Unisus, afoonia	Düsgeusia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, antikolinergiline sündroom, neuroloogilised häired, ataksia, entsefaliit	
Südame häired		Südame funktsionaalsed häired, nt palpitatsioonid, stenokardia, arütmia	Perikardi efusioon Müokardiinfarkt, südame- puudulikkus		Tahhükardia	Kodade fibrillatsioon
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon		Äge vereringe puudulikkus	Flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsu funktsionaalsed häired			Kopsufibroos	Pneumoniit, kopsu alveolaarne hemorraagia
Seedetrakti häired	liveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit			Hemorraagiline ösofagiit, seedetrakti veerejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, mujal klassifit- seerimata nahakahjustus*, urtikaaria		Erüteem, dermatiit, kihelus, makulo- papuloosne lööve, hüperhidroos		Stevensi – Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Neerude ja kuseteede häired						Neeru- puudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa		Infertiilsus		
Maksa ja						Maksa-

sapiteede häired						puudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskesta põletik, kurnatus, pürektsia	Valu, külmavärinad, dehüdratsioon, anoreksia			Multiorgan-puudulikkus	
Uuringud	Hemoglobiini langus, kreatiniini tõus, urea tõus	ASAT tõus, ALAT tõus, alkaalse fosfataasi tõus, bilirubiini tõus, hüpokaleemia				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tahtmatu ekstravaskulaarse manustamise korral on üksikjuhtudel esinenud nekroosi, tuumori lüüsi sündroomi ja anafülaksia.

Patsientidel, kes saavad ravi alküülivate ainetega (kaasa arvatud bendamustiin), on müelodüsplastilise sündroomi ja ägedate müeloidsete leukeemiate tekkerisk suurenenud. 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

Pärast bendamustiinvesinikkloriidi 30-minutilist infusiooni üks kord iga 3 nädala järel oli maksimaalne talutav annus 280 mg/m². Tekkis annust piiravaid südamenähtusid, 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 alküülamise teel. Selle tulemusena kahjustatakse DNA maatriksi 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*

erinevates 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 koostoisest. Lisaks tõestati kliinilistes uuringutes, et bendamustiinil puudub täielik ristresistentsus antratsükliinide, alküülivate ainete või rituksimabiga. Hinnatud patsientide arv on siiski väike.

Krooniline lümfoidne leukeemia

Näidustust kasutamiseks kroonilise lümfoidse leukeemia ravis toetab üks avatud uuring, milles bendamustiini võrreldi klorambutsiiliga. Prospektiivses mitmekeskses randomiseeritud uuringus osales 319 varem ravimata patsienti, kellel oli ravi vajav krooniline Binet' B või C staadiumi lümfoidne leukeemia. Esmavaliku ravi bendamustiinvesinikkloriidiga 100 mg/m² i.v. 1. ja 2. päeval (BEN) võrreldi klorambutsiili 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 olid saanud mediaanina 3 varasemat keemiaravi või bioloogilise ravi kuuri. Varasemate rituksimabi sisaldavate ravikuuride arvu mediaan oli 2. Patsientidel ei tekkinud ravi tulemusena rituksimabiga ravivastust või oli 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 ja CRu) 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 mitmekeskses 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 rituksimabravi 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 mitmekeskses 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. Uuringusse värbamisel ei võetud arvesse siirdamise tingimuste vastavust ega konkreetsete kaasnevate haiguste olemasolu. 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 osalejatel 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 hüdroolüüs monohüdroksü- ja dihydroksübenamustiiniks. N-desmetüülbenamustiini ja gammahüdroksübenamustiini moodustumises maksas toimuva metabolismi tulemusena osaleb tsütokroom 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 osalejatel oli 639,4 ml/minutis. Ligikaudu 20% manustatud annusest väljus 24 tunni jooksul uriiniga. Uriiniga eritunud koguste järjestus oli järgmine: monohüdroksübenamustiin > bendamustiin > dihydroksübenamustiin > oksüdeeritud metaboliit > N-desmetüülbenamustiin. Polaarsed metaboliidid elimineeruvad põhiliselt sapiga.

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel oli maksast 30...70% kasvajast kahjustatud ja kerge maksafunktsiooni kahjustus (seerumi bilirubiinitase < 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. 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, $t_{1/2B}$, 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 limaskestast hüperemiat ja veritsemist. Mikroskoopilised uuringud näitasid ulatuslikke muutusi lümfikoos, mis

viitask immunosupressioonile ning neeru- ja munandituubulite muutustele, samuti atroofilisi nekrootilisi muutusi eesnäärme epiteelis.

Loomkatsed näitask bendamustiini embrüotoksilisust ja teratogeenset toimet.

Bendamustiin kutsab esile kromosoomide hällbeid ning on mutageenne *in vivo* ja *in vitro*. Pikaajalistes uuringutes emaste hiirtega oli bendamustiin kartsinogeenne.

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

Avamata: 3 aastat.

Pulber tuleb lahustada kohe pärast viaali avamist.

Valmistatud kontsentraat tuleb koheselt lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

Infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3,5 tunni jooksul temperatuuril 25°C/60% suhtelise õhuniiskuse juures ning 2 päeva jooksul polüetüleenkotis temperatuuril 2°C...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 lahjendamise/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

Merevaiguvärvi 20 ml või 50 ml klaasviaalid klorobutüülkummist korgiga, kaetud rohelise või sinise äratõmmatava alumiiniumtihendiga.

20 ml viaal sisaldab 25 mg bendamustiinvvesinikkloriidi ja on saadaval pakendites, milles on 1, 5, 10 või 20 viaali.

50 ml viaal sisaldab 100 mg bendamustiinvvesinikkloriidi ja on saadaval pakendites, milles on 1 või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Bendamustine Kabi 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 lahustada süsteveega, lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja manustada seejärel intravenoosse infusioonina. Kasutada aseptilisi võtteid.

1. Lahustamine

Ühes Bendamustine Kabi viaalis sisalduv 25 mg bendamustiinvesinikkloriidi tuleb lahustada 10 ml-s süstevees loksutamise teel.

Ühes Bendamustine Kabi viaalis sisalduv 100 mg bendamustiinvesinikkloriidi tuleb lahustada 40 ml-s süstevees loksutamise teel.

Lahustatud 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) lahjendage kogu Bendamustine Kabi soovitatav annus koheselt 9 mg/ml (0,9%) NaCl lahusega, et saada lõplikuks koguseks ligikaudu 500 ml.

Bendamustine Kabi't peab lahjendama 9 mg/ml (0,9%) NaCl lahusega, teisi süstelahuseid ei tohi kasutada.

3. Manustamine

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

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

914316

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2020