

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bendamustine Sandoz 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.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Valge kuni valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise lümfoidse 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 lümfoidse leukeemia (KLL) monoterapia

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

Ritüksimabile refraktaarsete indolentsete mitte-Hodgkini lümfoomide monoterapia

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

Hulgimüeloom

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

vähemalt 3 korda.

Ravi kestus

Ravi kestus sõltub näidustusest ja ravivastusest (vt lõik 5.1).

Maksakahjustus

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

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

Bendamustiinvesinikkloriidi ohutust ja efektiivsust lastel ei ole tõestatud. Praegu olemasolevad andmed ei ole annustamissoovituste andmiseks piisavad.

Eakad

Puuduvad tõendid, et eakatel oleks vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Manustada intravenoosse infusioonina 30...60 minuti vältel (vt lõik 6.6).

Infusioon peab toimuma kemoterapeutikumide kasutamise alase väljaõppe ja kogemusega arsti järelevalve all.

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

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

Leukotsüütide ja trombotsüütide arv on väikseim 14...20 päeva pärast ja see taastub 3...5 nädala pärast. Ravivabal perioodil on soovitatav verepilti rangelt jälgida (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 toksilisuse korral on soovitatav vähendada annust 50% võrra. CTC 4. astme toksilisuse korral on soovitatav ravi katkestada.

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

- Kasutamine imetamise ajal
- Raske maksakahjustus (seerumi bilirubiinisaldus > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Raske luuüdi supressioon ja suured muutused verepildis (leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtused on langenud vastavalt < 3000/μl või < 75 000/μl)
- Suurem kirurgiline operatsioon vähem kui 30 päeva enne ravi alustamist
- Infektsioonid, eriti seoses leukotsütopeeniaga
- Kollalapaviku vastane vaksineerimine

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müelosupressioon

Bendamustiinvesinikkloriidiga ravitud patsientidel võib tekkida müelosupressioon. Raviga seotud müelosupressiooni tekkimisel peab leukotsüütide, trombotsüütide, hemoglobiini ja neutrofiilide sisaldust kontrollima vähemalt kord nädalas. Enne järgmise ravitsükli alustamist on soovitatavad järgmised näitajad: leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtus vastavalt > 4000/μl või > 100 000/μl.

Infektsioonid

Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on esinenud raskeid ja surmaga lõppenud infektsioone, sealhulgas bakteriaalsed (sepsis, pneumoonia) ja oportunistlikud infektsioonid nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud pneumoonia (PJP), *varicella zosteri* viiruse (VZV) ja tsütomegaloviiruse (*cytomegalovirus*, CMV) põhjustatud viirusinfektsioonid. Ravi bendamustiinvesinikkloriidiga võib põhjustada pikaajalist lümfotsütopeeniat (< 600/μl) ja CD4-positiivsete T-rakkude (T-abistajarakud) arvu vähenemist (< 200/μl) vähemalt 7...9 kuuks pärast ravi lõpetamist. Lümfotsütopeenia ja CD4-positiivsete T-rakkude vähenemine on rohkem väljendunud bendamustiini kombineerimisel rituksimabiga. Lümfopeeniaga ja CD4-positiivsete T-rakkude väikese arvuga patsiendid on pärast ravi bendamustiinvesinikkloriidiga (oportunistlikele) infektsioonidele vastvõtlikumad. Juhul kui CD4-positiivsete T-rakkude arv on väike (< 200/μl), tuleb kaaluda *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud pneumoonia (PJP) profülaktikat. Kõiki patsiente tuleb kogu ravi ajal jälgida hingamisteede nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe uutest infektsiooninähtudest, sealhulgas palavikust või hingamisteede sümptomitest. Kui ilmnevad infektsiooni (oportunistlik) nähud, tuleb kaaluda ravi katkestamist bendamustiinvesinikkloriidiga.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Kroonilistel B-hepatiidi viiruse kandjatel on pärast bendamustiinvesinikkloriidi manustamist esinenud viiruse reaktivatsiooni. Mõned juhud lõppesid ägeda maksapuudulikkuse või surmaga. Enne ravi alustamist bendamustiinvesinikkloriidiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. B-hepatiidi analüüsi positiivse tulemusega patsiendid (sealhulgas aktiivse haigusega patsiendid) ning patsiendid, kes muutuvad HBV-positiivseks ravi jooksul, tuleb enne ravi alustamist või jätkamist suunata maksahaiguste ja B-hepatiidi ravi spetsialisti konsultatsioonile. HBV kandjaid, kes vajavad ravi bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb kogu ravi jooksul ning mitu kuud pärast ravi lõpetamist hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

On esinenud mitmesuguseid nahareaktsioone. Nende hulgas on olnud lööve, rasked kutaansed reaktsioonid ja bulloosne eksanteem. Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Ravimi määranud arstil tuleb patsientidele nimetatud reaktsioonide nähtudest ja sümptomitest rääkida ning öelda, et nad selliste sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduksid. Mõningad juhud tekkisid bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisel kombinatsioonis muude vähiravimitega, seega ei ole nende täpne seos selge. Tekkinud nahareaktsioonid võivad ravi jätkamisel progresseeruda ja raskemaks muutuda. Nahareaktsioonide progresseerumisel tuleb ravi Bendamustine Sandozega katkestada või lõpetada. Raskete nahareaktsioonide korral, mis arvatakse olevat seotud bendamustiinvesinikkloriidiga, tuleb ravi katkestada.

Südame häired

Südame häiretega patsientidel peab ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga hoolikalt jälgima vere kaaliumikontsentratsiooni ja kui $K^+ < 3,5$ mEq/l, manustama kaaliumilisandeid ning tegema EKG. Seoses bendamustiinvesinikkloriidraviga on teatatud surmaga lõppenud müokardiinfarktist ja südamepuudulikkusest. Kaasuva südamehaiguse või südamehaiguse anamneesiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Iiveldus, oksendamise

Iivelduse ja oksendamise sümptomaatiliseks raviks võib manustada antiemeetikumi.

Tuumori lüüsi sündroom

Kliinilistes uuringutes on patsientidel seoses bendamustiinvesinikkloriidi kasutamisega esinenud tuumori lüüsi sündroomi (TLS). Enamasti algab see 48 tunni jooksul pärast esimest bendamustiinvesinikkloriidi annust ning võib sekkumiseta lõppeda ägeda neerupuudulikkuse ja surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda ennetavaid meetmeid, näiteks piisav hüdreeritus, vere biokeemiliste näitajate, eeskätt kaaliumi- ja kusi happesisalduse hoolikas jälgimine ning hüpourikeemiliste ainete (allopurinool ja rasburikaas) kasutamine. On mõned teated Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtudest, mis on tekkinud bendamustiini ja allopurinooli samaaegsel manustamisel.

Anafülaksia

Kliinilistes uuringutes on bendamustiinvesinikkloriidi suhtes sageli esinenud infusioonireaktsioone. Sümptomid on üldjuhul kerged ning nende hulka kuuluvad palavik, külmavärinad, kihelus ja lööve. Harvadel juhtudel on esinenud raskeid anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone. Pärast esimest ravitsükli peab patsienti küsitlema infusioonireaktsioonile viitavate sümptomite suhtes. Patsientidel, kellel on varem olnud infusioonireaktsioone, tuleb kaaluda raskeid reaktsioone ennetavate meetmete, sealhulgas antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroidide kasutamist järgnevatel tsüklitel. 3. astme või raskemate allergilist tüüpi reaktsioonidega patsientidel tavaliselt ravi uuesti ei alustatud.

Kontratseptsioon

Bendamustiinvesinikkloriid on teratogeenne ja mutageenne.

Naised ei tohi ravi ajal rasestuda. Meessoost patsiendid ei tohi ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi last eostada. Enne ravi bendamustiinvesinikkloriidiga peavad nad võimaliku pöördumatu viljatuse tõttu küsima nõu sperma säilitamise kohta.

Ekstravasatsioon

Ekstravasaalne infusioon tuleb kohe peatada. Pärast lühiajalist aspireerimist tuleb nõel eemaldada. Seejärel tuleb kahjustatud koepiirkonda jahutada. Käsivars peab olema kõrgemale tõstetud. Täiendaval ravil, näiteks kortikosteroididel, selge kasulik mõju puudub.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid *in vivo* ei ole uuritud.

Kui Bendamustine Sandozt kombineeritakse müelosupressiooni põhjustavate ainetega, võib Bendamustine Sandoze ja/või koosmanustatava ravimpreparaadi mõju luuüdile tugevneda. Bendamustine Sandoze toksilisust võib suurendada igasugune ravi, mis halvendab patsiendi funktsionaalset seisundit või kahjustab luuüdi funktsiooni.

Bendamustine Sandoze kombineerimisel tsüklosporiini või takroliimusega võib tekkida ülemäärane immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

Tsütostaatikumid võivad vähendada antikehade moodustumist pärast elusviirusega vaktsineerimist ning suurendada riski surmaga lõppeda võiva infektsiooni tekkeks. See risk on suurem isikutel, kelle immuunsus on olemasoleva haiguse tõttu juba nõrgenenud.

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bendamustiinvesinikkloriidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Mittekliinilistes uuringutes oli bendamustiinvesinikkloriid embrüole ning lootele surmav, teratogeenne ja genotoksiline (vt lõik 5.3). Bendamustine Sandozt ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Ema tuleb teavitada riskidest lootele. Kui ravi Bendamustine Sandozega on raseduse ajal hädavajalik või kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb patsienti teavitada riskidest lootele ja teda hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleb geneetilise nõustamise võimalust.

Imetamine

Ei ole teada, kas bendamustiin eritub rinnapiima, seetõttu on Bendamustine Sandoz rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi ajal Bendamustine Sandozega tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Fertiilses eas naised peavad nii enne ravi kui ka ravi ajal Bendamustine Sandozega kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Bendamustine Sandozega ravitavalistel meestel soovitatakse mitte eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Enne ravi tuleb küsida nõu sperma säilitamise kohta, sest ravi Bendamustine Sandozega võib põhjustada pöördumatut viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bendamustine Sandoz mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal bendamustiinvesinikkloriidiga on teatatud ataksiast, perifeersest neuropaatiast ja unisusest (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et nende sümptomite korral peavad nad potentsiaalselt ohtlikke tegevusi (nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine) vältima.

4.8 Kõrvaltoimed

Bendamustiinvesinikkloriidi kõige sagedamad kõrvaltoimed on hematoloogilised kõrvaltoimed (leukopeenia, trombopeenia), dermatoloogiline toksilisus (allergilised reaktsioonid), üldised sümptomid (palavik), seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine).

Bendamustiinvesinikkloriidi kohta saadud andmed on esitatud allolevas tabelis.

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 olemasoleva te andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	TT-ta* infektsioon, sealhulgas oportunistlik infektsioon (nt herpes zoster, tsütomegaloviirus, B-hepatiit)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> põhjustatud pneumoonia	Sepsis	Atüüpiline primaarne pneumoonia	

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Tuumori lüüsi sündroom	Müelodüsplastiline sündroom, äge müeloidne leukeemia			
Vere ja lümfisüsteemi häired	TT-ta* leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia	Hemorraagia, aneemia, neutropeenia	Pantsütopeenia	Luuüdi puudulikkus	Hemolüüs	
Immuunsüsteemi häired		TT-ta* ülitundlikkus		Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktiline šokk	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Unetus, pearinglus		Somnolentsus, afoonia	Düsgeusia, paresteesia, perifeerne sensoorne neuropaatia, antikolinergiline sündroom, neuroloogilised häired, ataksia, entsefaliit	
Südame häired		Südame funktsionaalsed häired, nt palpitatsioonid, stenokardia, arütmia	Perikardi efusioon, müokardiinfarkt, südamepuudulikkus		Tahhükardia	Kodade virvendusarütmia
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon		Äge vereringepuudulikkus	Flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsude funktsioonihäired			Kopsufibroos	Pneumoniit, kopsualveoolide hemorraagia
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit			Hemorraagiline ösofagiit, seedetrakti verejooks	
Maksa ja sapiteede häired						Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoekahjustused		Alopeetsia, TT-ta* nahakahjustused, urtikaaria		Erüteem, dermatiit, kihelus, makulopapulose lööve,		Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne

				hüperhidroos		nekroliüs (TEN), Eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)*
Neerude ja kuseteede häired						Neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa			Viljatus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskesta põletik, väsimus, püreeksia	Valu, külmavärinad, dehüdratsioon, isutus			Hulgiorganpuudulikkus	
Uuringud	Hemoglobiinisalduse vähenemine, kreatiniini tõus, uree tõus	ASAT tõus, ALAT tõus, leelisfosfataasi tõus, bilirubiinisalduse tõus, hüpokaleemia				

* TT-ta = teisiti täpsustamata
 (* = kombinatsioonravi rituksimabiga)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

On üksikuid teateid nekroosist pärast juhuslikku ekstravaskulaarset manustamist, tuumori lüüsi sündroomist ja anafülaksiast.

Alküllivate ainetega (sealhulgas bendamustiiniga) ravitavatel patsientidel on suurem risk müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidse leukeemia tekkeks. Teised pahaloomulised kasvaja võivad tekkida mitu aastat pärast keemiaravi lõpetamist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Kasutades Bendamustine Sandozt üks kord iga 3 nädala järel 30-minutilise infusioonina, oli maksimaalne talutav annus 280 mg/m². Tekkis üldise toksilisuse (CTC) 2. astmele vastavaid südamenähtusi, millega kaasnesid EKG isheemilised muutused ning neid käsitleti annust piiravatena. Järgnevas uuringus, milles bendamustiinivesinikloriidi 30-minutilisi infusioone manustati iga 3 nädala järel 1. ja 2. päeval, osutus maksimaalseks talutavaks annuseks 180 mg/m². Annust piirav

toksilisus oli 4. astme trombotsütopeenia. Südamele avaldunud toksilisus selle raviskeemi korral annust ei piiranud.

Vastumeetmed

Spetsiifilist antidooti ei ole. Hematoloogiliste kõrvaltoimete korral võib efektiivsete vastumeetmetena kasutada luuüdi transplantaatsiooni 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.

Toimemehhanism

Bendamustiinvesinikkloriid on ainulaadse toimega alküüliv kasvjavastane aine.

Bendamustiinvesinikkloriidi kasvjavastane ning tsütotsiidne toime põhineb sisuliselt DNA ühe- ja kahekordsete ahelate ristsidumisel alküülimise teel. Selle põhjustab häireid DNA matriksi funktsioonides ning DNA sünteesis ja reparatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

Bendamustiinvesinikkloriidi kasvjavastast toimet on tõestatud mitmes *in vitro* uuringus inimese erinevate kasvajate rakuliinidega (rinnanäärmevähk, mitteväikerakk- ja väikerakk-kopsuvähk, munasarjakartsinoom ja erinevad leukeemiad) ning *in vivo* mitmesugustes eksperimentaalsetes tuumorimudelites hiire, roti ja inimpäritolu tuumoritega (melanoom, rinnanäärmevähk, sarkoom, lümfoom, leukeemia ja väikerakk-kopsuvähk).

Bendamustiinvesinikkloriidi toimeprofiil inimese kasvaja rakuliinides erines teiste alküülivate ainete toimest. Inimese kasvaja rakuliinides avaldus toimeainel mitmesuguste resistentsusmehhanismidega väga vähene ristresistentsus või see puudus üldse, ning see tulenes vähemalt osaliselt suhteliselt püsivast koostoimest DNA-ga. Lisaks tõestati kliinilistes uuringutes, et bendamustiinil puudub täielik ristresistentsus antratsükliinide, alküülivate ainete või rituksimabiga. Hinnatud patsientide arv on siiski väike.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline lümfoidne leukeemia

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

BEN-rühma patsientidel oli progresseerumiseta elumuse mediaan oluliselt pikem kui CLB-rühma patsientidel (viimasel järelkontrollil 21,5 kuud vs. 8,3 kuud; $p < 0,0001$). Üldine elumus 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.

Keskses prospektiivses mitmekeskesuselises avatud uuringus 100 patsiendiga, kellel oli indolentne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom, mis ei allunud monoteraapiale ega kombineeritud ravile

rituksimabiga, kasutati raviks BEN-monoteraapiat. Patsientide eelnevate keemiaravi või bioloogilise ravikuuride mediaanarv oli 3. Eelnevate rituksimabi sisaldavate ravikuuride mediaanarv oli 2. Patsientidel ei olnud rituksimabiga ravivastust saavutatud või oli 6 kuu jooksul pärast ravi tekkinud progresseerumine. BEN-i annus oli 1. ja 2. päeval 120 mg kehapindala 1 m² kohta, kavandatud oli vähemalt 6 tsükli. Ravi kestus sõltus kliinilisest vastusest (kavandatud oli 6 tsükli). Üldine ravivastuse määr oli sõltumatu kontrollkomitee hinnangul 75%, sealhulgas 17% täielik (täielik ravivastus, *complete response*, CR ja kinnitamata täielik ravivastus, *complete response, unconfirmed*, CRu) ja 58% osaline ravivastus. Remissiooni kestuse mediaan oli 40 nädalat. BEN oli selle annuse ja raviskeemiga üldiselt hästi talutav.

Seda näidustust toetab ka teine prospektiivne mitmekeskuseline avatud uuring, milles osales 77 patsienti. Patsientide populatsioon oli heterogeenne, sellesse kuulusid indolentsed või transformeerunud B-rakulised mitte-Hodgkini lümfoomid, mis ei allunud mono- ega kombinatsioonravile rituksimabiga. Patsientidel ei olnud rituksimabiga ravivastust saavutatud või oli 6 kuu jooksul pärast ravi tekkinud progresseerumine või oli eelnevale ravile rituksimabiga tekkinud ebasoodus reaktsioon. Patsiendid olid saanud mediaanselt 3 varasemat keemiaravi või bioloogilise ravi kuuri. Eelnevate rituksimabi sisaldavate ravikuuride mediaanarv oli 2. Üldine ravivastuse määr oli 76% ja ravivastuse kestuse mediaan 5 kuud (29 [95% usaldusvahemik 22,1; 43,1] nädalat).

Hulgimüeloom

Prospektiivses mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringusse kaasati 131 patsienti, kellel oli kaugelearenenud hulgimüeloom (Durie-Salmoni II staadium progresseerumisega või III staadium). Esmavaliku ravi, bendamustiinvesinikkloriidi kombinatsiooni prednisooniga (BP), võrreldi melfalaani ja prednisooni (MP) kasutamisega. Mõlemas ravirühmas vastas talutavus nende ravimite teadaolevatele ohutusprofiilidele, kusjuures BP rühmas oli annuse vähendamise oluliselt rohkem. Annustati bendamustiinvesinikkloriidi 150 mg/m² i.v. 1. ja 2. päeval või melfalaani 15 mg/m² i.v. 1. päeval, mõlemad kombinatsioonis prednisooniga. Ravi kestus sõltus ravivastusest ning oli BP rühmas keskmiselt 6,8 ja MP rühmas 8,7 tsükli.

BP-ga ravi saanud patsientidel oli progresseerumiseta elumuse mediaanaeg pikem kui MP rühma patsientidel (15 [95% usaldusvahemik 12...21] *versus* 12 [95% usaldusvahemik 10...14] kuud) (p = 0,0566). Ravi ebaõnnestumiseni kulunud mediaanaeg oli BP rühmas 14 kuud ja MP rühmas 9 kuud. Remissiooni kestus oli BP kasutamisel 18 kuud ja MP kasutamisel 12 kuud. Üldine elumus oluliselt ei erinenud (BP puhul 35 kuud ja MP puhul 33 kuud). Mõlemas ravirühmas vastas talutus nende ravimite teadaolevatele ohutusprofiilidele, kusjuures BP rühmas oli annuse vähendamise oluliselt rohkem.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Eritumise poolväärtusaeg $t_{1/2B}$ pärast 120 mg/m² 30-minutilist i.v. infusiooni oli uuringu 12 osalejal 28,2 minutit.

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

Rohkem kui 95% ainest seondub plasmavalkudega (peamiselt albumiiniga).

Biotransformatsioon

Bendamustiini kliirensi põhiline rada on hüdrolüüsumine monohüdroksü- ja dihydroksübendamustiiniks. N-desmetüülendamustiini ja gammahüdroksübendamustiini moodustumises maksas toimuva metabolismi käigus osaleb tsütokroomi P450 (CYP) isoensüüm 1A2. Bendamustiini teine oluline metabolismi rada on konjugatsioon glutatiooniga.

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

Eritumine

Pärast 120 mg manustamist kehapindala 1 m² kohta 30-minutilise i.v. infusiooniga oli uuringu 12 osaleja keskmine kogukliirens 639,4 ml/minutis. Ligikaudu 20% manustatud annusest eritatakse

uriiniga 24 tunni jooksul. Uriiniga eritunud koguste järjestus oli järgmine: monohüdroksübendamustiin > bendamustiin > dihüdroksübendamustiin > oksüdeeritud metaboliit > N-desmetüülendamustiin. Sapiga erituvad peamiselt polaarsed metaboliidid.

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel kreatiini kliirens oli > 10 ml/min (sealhulgas dialüüsist sõltuvad patsiendid), ei täheldatud C_{max} -i, t_{max} -i, AUC, $t_{1/2B}$, jaotusruumala ega kliirensi osas olulisi erinevusi võrreldes normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga patsientidega.

Eakad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised. Histoloogilistes uuringutes koertel leiti seedetraktist makroskoopilist nähtavat limaskesta hüperemiat ja verejooksu. Mikroskoopilised uuringud näitasid ulatuslikke immunosupressioonile viitavaid muutusi lümfikoes ning neeru- ja munandituubulite muutusi, samuti atroofilisi nekrootilisi muutusi eesnäärme epiteelis.

Loomkatsed näitasid bendamustiini embrüotoksilist ja teratogeenset toimet.

Bendamustiin kutsub esile kromosoomianomaaliaid ning on nii *in vivo* kui ka *in vitro* mutageenne. Pikaajalistes uuringutes emaste hiirtega oli bendamustiin kantserogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Infusioonilahus

Lahustatud ja lahjendatud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3,5 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja suhtelisel õhuniiskusel 60% ning 2 päeva jooksul polüetüleenkotis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit ei tohi säilitada kauem

kui 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine (jne) toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist või lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bromobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava kattega alumiiniumkorgiga merevaiguvärvi I tüüpi klaasist 25 ml viaal.

Bromobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava kattega alumiiniumkorgiga merevaiguvärvi I tüüpi klaasist 50 ml viaal.

Pakendi suurused: 1, 5, 10 või 20 viaali 25 mg bendamustiiinvesinikkloriidiga ja 1 või 5 viaali 100 mg bendamustiiinvesinikkloriidiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Bendamustiiinvesinikkloriidi käsitlemisel tuleb vältida selle inhaleerimist ning nahale või limaskestadele sattumist (kanda kaitsekindaid ja -rõivaid!). Saastunud kehaosi tuleb hoolikalt loputada vee ja seebiga, silmi loputada füsioloogilise soolalahusega. Võimaluse korral on soovitatav töötada spetsiaalsetel ohututel tööpindadel (laminaarvooluga), kasutades vedelikku mitteläbilaskvat, imavat ühekordselt kasutatavat kilet. Rasedad 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

Pulber tuleb lahustada kohe pärast viaali avamist.

Iga 25 mg bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldava Bendamustine Sandoze viaali sisu tuleb lahustada 10 ml süsteveega loksutamise teel.

Iga 100 mg bendamustiiinvesinikkloriidi sisaldava Bendamustine Sandoze viaali sisu tuleb lahustada 40 ml süsteveega loksutamise teel.

Lahustatud kontsentraat sisaldab 2,5 mg bendamustiiinvesinikkloriidi 1 ml kohta ning on välimuselt selge värvitu lahus.

2. Lahjendamine

Pärast selge lahuse saavutamist (tavaliselt 5...10 minuti pärast) tuleb kogu Bendamustine Sandoze soovitatav annus kohe lahjendada 0,9% NaCl lahusega, et saada lõplikuks koguseks ligikaudu 500 ml. Bendamustine Sandoze lahjendamiseks tohib kasutada ainult 0,9% NaCl lahust, mitte ühtegi muud süstitavat lahust.

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

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

972118

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2018