

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 100 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia, kun käyttökuuntoon saattamisessa on noudatettu kohdan 6.6 ohjeita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen lymfaattisen leukemian (Binet'n aste B tai C) ensisijaishoito potilailla, joille fludarabiini-pohjainen yhdistelmähoito ei sovellu.

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfomien hoitoon, kun tauti on edennyt rituksimabihoidon tai rituksimabia sisältävän yhdistelmähoidon aikana tai 6 kk kuluessa sen jälkeen.

Multipelin myelooman ensisijaishoito (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III) yhdessä prednisonihoidon kanssa yli 65-vuotiailla potilailla, joille autologinen kantasolusiirto ei sovi ja joilla on toteamishetkellä kliinistä neuropatiaa, joka estää talidomidia tai bortetsomibia sisältävän hoidon käytön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

100 mg/m² bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 4 viikon välein, korkeintaan 6 kertaa.

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten, rituksimabille resistenttien non-Hodgkin-lymfomien hoidossa

120 mg/m² bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 3 viikon välein, vähintään 6 kertaa.

Multippeli myelooma

120-150 mg/m² bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2, 60 mg/m² prednisonia laskimoon tai suun kautta päivinä 1-4; toistetaan 4 viikon välein, vähintään 3 kertaa.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus < 20,5 mikromol/l (< 1,2 mg/dl)). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus 20,5-51,3 mikromol/l (1,2-3,0 mg/dl)), on suositeltavaa pienentää annosta 30 %.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 mikromol/l (> 3,0 mg/dl) sairastavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiinipuhdistuma on > 10 ml/min. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

Bendamustiinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamistarpeesta iäkkäillä potilailla ei ole näyttöä (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Infuusiona laskimoon 30-60 minuutin kuluessa (ks. kohta 6.6).

Infuusio tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön pätevytyneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Luuydintoiminnan heikentymiseen liittyy solunsalpaajahoidon aiheuttamien hematologisten haittojen lisääntymistä. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3 000/mikrol ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle < 75 000/mikrol (ks. kohta 4.3).

Hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3,000 /mikrol ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle < 75 000/mikrol. Hoitoa voidaan jatkaa, kun valkosoluarvot ovat nousseet tasolle > 4 000/mikrol ja trombosyytti-arvot tasolle > 100 000/mikrol.

Valkosolu- ja trombosyytti-arvojen nadiiri saavutetaan 14-20 päivän kuluttua, ja arvot korjautuvat 3-5 viikon kuluttua. Verisoluarvojen tarkka seuranta on suositeltavaa hoitojen välillä (ks. kohta 4.4).

Jos muita kuin hematologisia haittoja esiintyy, annosta tulee pienentää edeltävän hoitajakson pahimpien CTC-vaikeusasteluokkien mukaisesti. Jos toksisuus on CTC-luokituksen astetta 3, on suositeltavaa pienentää annosta 50 %. Jos toksisuus on CTC-luokituksen astetta 4, suositellaan hoidon keskeyttämistä.

Jos potilaan annosta pienennetään, yksilöllisesti laskettu pienennetty annos tulee antaa kyseisen hoitajakson päivinä 1 ja 2.

Varotoimet ennen lääkeaineen käsittelyä tai antoa

Ohjeet lääkevalmisteen valmiiksi saattamiseksi ja laimentamiseksi ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetyksen aikana
- Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 mikromol/l (> 3,0 mg/dl))
- Ikterus
- Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot ja/tai trombosyyttiarvot < 3 000/mikrol tai < 75 000/mikrol)
- Suuri leikkaus hoidon alkamista edeltävien 30 päivän aikana
- Infektiot, etenkin, jos niihin liittyy leukosytopeniaa
- Keltakuumerokotus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä voi esiintyä myelosuppressiota. Jos hoitoon liittyvää myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiilarvoja tulee seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitajakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot > 4 000/mikrol ja/tai trombosyyttiarvot > 100 000/mikrol.

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektoita, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektoita kuten *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttama keuhkokuume, varicella zoster -virus ja sytomegalovirus. Progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) tapauksia, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu bendamustiinin käytön jälkeen pääasiassa silloin, kun samanaikaisesti on käytetty rituksimabia tai obinututsumabia. Bendamustiinihydrokloridihoidon voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa (<600/µl) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solu tuloksia (<200/µl) vähintään 7-9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Lymfosytopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen on voimakkaampaa, kun bendamustiini on yhdistetty rituksimabin kanssa. Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen lymfopenian ja alhaisten CD4-positiivisten T-solujen aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektoille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni (<200/µl), on harkittava *Pneumocystis Jirovecii*-mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen estohoitoa. Kaikkia potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektioiden merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektoita.

PML:n mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita. Jos PML:ää epäillään, potilaalle on tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, ja hoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyövän ja levyepiteelisyövän) riskin suurenemista on todettu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet bendamustiinia sisältäviä hoitoja. Ihon säännöllistä tarkastusta suositellaan kaikille potilaille ja etenkin niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on esiintynyt bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen (HBV) kroonisia kantajia. Joissain tapauksissa uudelleenaktivoituminen on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan tai kuolemaan. Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bendamustiinihydrokloridihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B -hoidon asiantuntijoita on

konsultoitava, ennen kuin hoitoa aloitetaan hepatiitti B -potilailla (mukaan lukien potilailla, joilla sairaus on aktiivisessa vaiheessa) tai jos hepatiitti B todetaan hoidon aikana. Bendamustiinihydrokloridihoitoa tarvitsevia HBV-kantajia on seurattava tarkkaan aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten varalta koko hoidon ajan ja vielä usean kuukauden ajan hoidon loputtua (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Erilaisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Niitä ovat olleet mm. ihottuma, vaikeat ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä ja DRESS-reaktioita, eli lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Potilaalle on kerrottava näiden reaktioiden oireista ja löydöksistä, ja häntä on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita kehittyi. Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkka syy-seuraussuhde on epäselvä. Jos ihoreaktioita kehittyi, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, Bendamustine Avansor-hoito tulee keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyi vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoitoon, hoito tulee lopettaa.

Sydäntoiminnan häiriöt

Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana veren kaliumpitoisuutta tulee seurata tarkoin potilailla joilla on sydänsairaus. Jos K⁺-pitoisuus on <3,5 mmol/l (<3,5 mEq/l), potilaalle tulee antaa kaliumlisää, ja myös EKG-tutkimuksia on tehtävä.

Kuolemaan johtavia sydäninfarkteja ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu bendamustiinihydrokloridihoidon aikana. Potilaat, joilla on samanaikainen tai aikaisemmin todettu sydänsairaus, tulee seurata huolellisesti.

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Bendamustiini-hoidon kliinisten tutkimusten potilailla on ilmoitettu hoitoon liittynyttä Tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä Bendamustine Avansor -annoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia kuten riittävää nesteytystä, veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivistä seurantaa ja veren virtsahappoa vähentävien lääkeaineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttöä, on harkittava ennen hoidon aloittamista. Bendamustiinin ja allopurinolin samanaikaisen käytön yhteydessä on kuitenkin ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Anafylaksi

Bendamustiinihydrokloridin aiheuttamia infuusioreaktioita on esiintynyt yleisesti kliinisissä tutkimuksissa. Oireet ovat yleensä lieviä, ja niitä ovat esimerkiksi kuume, vilunväreet, kutina ja ihottuma. Harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt vaikeita anafylaktisia ja anafylaktistyyppisiä reaktioita. Potilailta tulee tiedustella ensimmäisen hoitajakson jälkeen, onko heillä esiintynyt infuusioreaktioon viittaavia oireita. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt infuusioreaktioita, myöhempien hoitajaksojen aikana tulee harkita vaikeita reaktioita ehkäiseviä toimia kuten antihistamiini-, kuumelääke- ja kortikosteroidihoitoa. Potilaita, joilla esiintyi asteen 3 tai sitä vaikeampia allergistyyppisiä reaktioita, ei yleensä altistettu uudelleen lääkkeelle.

Ehkäisy

Bendamustiinihydrokloridi on teratogeeninen ja mutageeninen.

Naiset eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana. Miespotilaat eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauden aikana sen jälkeen. Pysyvän hedelmättömyyden riskin vuoksi miespotilaiden tulee perehtyä siittiöiden varastointimahdollisuuksiin ennen bendamustiinihydrokloridihoitoa.

Ekstravasaatio

Ekstravasaation ilmetessä injektion antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Neula poistetaan lyhyen aspiroinnin jälkeen, ja ekstravasaatioaluetta jäähdytetään. Käsivarsi nostetaan kohoasentoon. Muista hoidoista kuten kortikosteroidien käytöstä ei ole selkeää hyötyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo-yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Jos Bendamustine Avansoria käytetään yhdessä myelosuppressiivisten aineiden kanssa, Bendamustine Avansorin ja/tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus luuydintoimintaan voi voimistua. Mikä tahansa hoito, joka heikentää potilaan toimintakykyä tai luuydintoimintaa, voi voimistaa Bendamustine Avansorin toksisuutta.

Bendamustine Avansorin käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa voi aiheuttaa liiallista immunosuppressiota ja lymfoproliferaation riskin.

Solunsalpaajat voivat heikentää elävän rokotteen aikaansaamaa vasta-ainemuodostusta ja suurentaa mahdollisesti kuolemaan johtavien infektioiden riskiä. Riski on tavanomaista suurempi, jos potilaalla on jo entuudestaan immunosuppressiota perussairautensa vuoksi.

Bendamustiinin metabolia tapahtuu sytokromi P450 -järjestelmän CYP1A2-isoentsyymien välityksellä (ks. kohta 5.2). Bendamustiinilla saattaa siis olla yhteisvaikutuksia CYP1A2-estäjien kuten fluvoksamiinin, siprofloksasiinin, asikloviirin tai simetidiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bendamustine Avansorin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa bendamustiini- hydrokloridi johti alkioiden/sikiöiden kuolemaan ja oli teratogeeninen ja geenitoksinen (ks. kohta 5.3). Bendamustine Avansoria ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Äidille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos Bendamustine Avansor-hoito on raskauden aikana ehdottoman välttämätöntä tai raskaus alkaa hoidon aikana, potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen vointiaan tulee seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat saada lapsia, tulee käyttää tehokkaita ehkäisymenetelmiä sekä ennen Bendamustine Avansor -hoitoa että hoidon aikana.

Bendamustine Avansor -hoitoa saavien miespotilaiden ei pidä siittää lapsia hoidon aikana eikä hoidon päättymistä seuraavien 6 kuukauden aikana. Miehen on hyvä tutustua siittiöiden varastointimahdollisuuksiin ennen hoitoa, sillä Bendamustine Avansor -hoito saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bendamustiini rintamaitoon. Bendamustine Avansor on näin ollen vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Imetys on lopetettava Bendamustine Avansor -hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bendamustine Avansor-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bendamustiinihoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita kuten ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Bendamustiinihydrokloridin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat hematologiset haitat (leukopenia, trombosytopenia), ihoon kohdistuvat haitat (allergiset reaktiot), yleisoireet (kuume) ja ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu).

Haittavaikutusten taulukointi

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridihoidosta saadut tiedot.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset (>1/10)	Yleiset (>1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (> 1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (>1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	Tunte-maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD*, mukaan lukien opportunistiset infektiot (herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttama keuhko-kuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet sekä määrittelemättömät (kystat ja polyypit)		Tuumorilyysi oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NUD*, trombosytopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyyysi	

Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD*		Anafylaktiset ja anafylaktisyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, huimaus		Uneliaisuus, äänen soinnittomuus	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydäntoiminnan häiriöt kuten sydämentykytykset ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardium effuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia,	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudus		Hiustenlähtö, ihohäiriö NUD*, Urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens–Johsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita.
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vaja-toiminta
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Mukosiitti, väsymys, kuume	Kipu, vilunväristykset, nestehukka, ruokahaluttomuus			Monielinvaurio	
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-, ALAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				

NUD = tarkemmin määrittelemätön

(* = yhdistelmähoito rituksimabin kanssa)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

CD4/CD8-suhde voi pienentyä. Lymfosyyttiarvojen pienenemistä on havaittu. Immuunipuutteisilla potilailla infektion (esim. herpes zoster -viruksen, sytomegaloviruksen, Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen) riski voi olla tavallista suurempi.

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu vahingossa tapahtuneen ekstravaskulaarisen annon jälkeistä nekroosia sekä tuumorilyysioireyhtymää ja anafylaksitapauksia.

Myelodysplastisen oireyhtymän ja akuutin myeloisen leukemian riski on suurentunut potilailla, joita hoidetaan alkyloivilla lääkeaineilla (kuten bendamustiinilla). Sekundaarinen maligniteetti voi kehittyä vielä useiden vuosien kuluttua sytostaattihoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kun 30 minuutin bendamustiini-infuusioita annettiin aina 3 viikon välein, suurin siedetty annos oli 280 mg/m². CTC-luokan vaikeusasteen 2 sydäntapahtumia havaittiin. Niihin liittyi iskeemisiä EKG-muutoksia, ja niiden katsottiin olevan annosta rajoittavia.

Myöhemmässä tutkimuksessa, jossa 30 minuutin bendamustiini-infuusioita annettiin päivinä 1 ja 2 aina 3 viikon välein, suurimman siedetyn annoksen todettiin olevan 180 mg/m². Annosta rajoittava haitta oli asteen 4 trombosytopenia. Sydäntoksisuus ei ollut annosta rajoittavaa tätä aikataulua käytettäessä.

Hoitotoimet

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hematologisia haittavaikutuksia voidaan hoitaa tehokkaasti luuydinsiirrolla tai antamalla potilaalle trombosyyttejä, punasolutiivistettä tai veren kasvutekijöitä.

Bendamustiinihydrokloridi ja sen metaboliitit eliminoituvat vähäisessä määrin dialyysin aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, alkyloivat lääkeaineet, ATC-koodi: L01AA09

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus. Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen ja sytotoksinen vaikutus perustuu lähinnä ristisidosten muodostumiseen yksittäisten ja kaksinkertaisten DNA-säikeiden välille alkylaation vuoksi. Tämä häiritsee DNA-matriksin toimintaa ja DNA:n synteesiä ja korjausta. Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen vaikutus on osoitettu useissa *in vitro* -tutkimuksissa eri ihmissolulinjoissa (rintasyöpä, ei-pienisoluinen ja pienisoluinen keuhkosityöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa *in vivo*-kasvainmalleissa hiiren, rotan ja ihmisen kasvaimilla (melanooma, rintasyöpäyöpä, sarkooma, lymfooma, leukemia ja pienisoluinen keuhkosityöpä).

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen syöpäsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen syöpäsolulinjoissa, joissa oli erilaisia resistenssimekanismeja, havaittiin vain hyvin vähän tai ei lainkaan vaikuttavaan aineeseen kohdistuvaa ristiresistenssiä. Tämä johtui ainakin osittain siitä, että DNA:han kohdistuva vaikutus on suhteellisen pitkäaikainen. Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin myös, ettei bendamustiinin ja antrasykliinien, alkyloivien lääkeaineiden eikä rituksimabin kesken esiinny täydellistä ristiresistenssiä. Arvioitujen potilaiden määrä on kuitenkin pieni.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Valmisteen käyttö kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon perustuu yhteen avoimeen tutkimukseen,

jossa bendamustiinia verrattiin klorambusiiliin. Tähän prospektiiviseen, satunnaistettuun monikeskustutkimukseen otettiin 319 aiemmin hoitamaton potilasta, joilla oli hoitoa vaativa krooninen lymfaattinen leukemia (Binet'n aste B tai C). Ensisijaishoitona annettua bendamustiinihydrokloridia (100 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2; BEN-hoito) verrattiin klorambusiilihoitoon (0,8 mg/kg päivinä 1 ja 15; CLB-hoito). Molempia hoitoja annettiin 6 hoitajakson ajan. Potilaille annettiin allopurinolia tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

BEN-ryhmässä potilaiden mediaanielin aika ilman taudin etenemistä oli merkittävästi pidempi kuin CLB-ryhmässä (21,5 kk BEN-ryhmässä ja 8,3 kk CLB-ryhmässä, $p < 0,0001$ viimeisimmän seurannan yhteydessä). Kokonaiselossaolossa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (mediaania ei saavutettu). Remission mediaanikesto oli BEN-ryhmässä 19 kk ja CLB-ryhmässä 6 kk ($p < 0,0001$). Kummankaan hoitoryhmän turvallisuusarvioinneissa ei havaittu luonteeltaan tai esiintymistiheydeltään odottamattomia haittavaikutuksia. BEN-annosta pienennettiin 34 prosentilla potilaista. BEN-hoito lopetettiin allergisten reaktioiden vuoksi 3,9 prosentilla potilaista.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma

Valmisteen käyttö hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon perustuu kahteen kontrolloimattomaan vaiheen II tutkimukseen. Prospektiiviseen avoimeen monikeskusavaintutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma oli uusiutunut rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta tai tauti oli edennyt 6 kk kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitajaksoa. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitajaksoa). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan kokonaisvasteosuus oli 75 % (täydellinen vasteosuus 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittainen vasteosuus 58 %). Remission mediaanikesto oli 40 viikkoa. Tätä annosta ja antoaikataulua käytettäessä bendamustiinihydrokloridihoito oli yleisesti ottaen hyvin siedettyä. Käsitystä bendamustiinin eduista tässä käyttöaiheessa tukevat myös toisen prospektiivisen, avoimen, 77 potilasta kattaneen monikeskustutkimuksen tulokset. Potilaspopulaatio oli toista tutkimusta heterogeenisempi, ja sen potilailla oli hidaskasvuisia tai transformoituneita non-Hodgkin-B-solulymfoomia, jotka olivat uusiutuneet rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta tai eivät olleet reagoineet näihin hoitoihin. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tauti oli edennyt 6 kk kuluessa hoidosta tai hoito oli aiheuttanut haittavaikutuksia. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteosuus oli 76% ja vasteen mediaanikesto 5 kk (29 viikkoa [95 % luottamusväli (lv) 22,1-43,1 viikkoa]).

Multippeli myelooma

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin 131 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt multippeli myelooma (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III). Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon (MP). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. Annos oli 150 mg/m² bendamustiinihydrokloridia laskimoon päivinä 1 ja 2 tai 15 mg/m² mefalaania laskimoon päivinä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitajaksoa.

BP-ryhmässä potilaiden mediaanielin aika ilman taudin etenemistä oli pidempi kuin MP-ryhmässä (15 kk BP-ryhmässä [95 % lv 12-21] ja 12 kk MP-ryhmässä [95 % lv 10-14], $p = 0,0566$). Mediaanin aika ennen hoidon epäonnistumista oli BP-hoitoryhmässä 14 kk ja MP-hoitoryhmässä 9 kk.

Remissiovaiheen mediaanikesto oli BP-ryhmässä 18 kk ja MP-ryhmässä 12 kk. Kokonaiselinajassa ei ollut merkitsevää eroa (35 kk BP-ryhmässä ja 33 kk MP-ryhmässä).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/m² lääkettä 30 minuuttia kestäneenä laskimoinfuusiona, eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ oli 28,2 minuuttia.

30 minuuttia kestäneen laskimoinfuusion jälkeen sentraalinen jakautumistilavuus oli 19,3 l. Vakaassa tilassa laskimoon annetun bolusinjektion jälkeinen jakautumistilavuus oli 15,8-20,5 l. Yli 95 % lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin (lähinnä albumiiniin).

Biotransformaatio

Hydrolysoituminen monohydroksi- ja dihydroksibendamustiiniksi on bendamustiinin tärkeä metaboliareitti. N-desmetyylibendamustiini ja gammahydroksibendamustiini muodostuvat sytokromi 450:n CYP1A2-isoentsyymivälitteisen maksametabolian kautta. Myös bendamustiinin konjugoituminen glutationin kanssa on oleellinen metaboliareitti.

Bendamustiini ei estä CYP1A4-, CYP2C9/10-, CYP2D6-, CYP2E1- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa *in vitro*.

Eliminaatio

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/m² lääkettä 30 minuuttia kestäneenä laskimoinfuusiona, kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 639,4 ml/min. Noin 20 % annoksesta erittyi 24 tunnin aikana virtsaan. Aineet erittyivät virtsaan seuraavassa suuruusjärjestyksessä eniten erittyvästä alkaen: monohydroksibendamustiini > bendamustiini > dihydroksibendamustiini > hapettunut metaboliitti > N-desmetyylibendamustiini. Sapteen erittyi lähinnä poolisia metaboliitteja.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei tapahtunut muutoksia potilailla, joilla oli 30-70 prosentin maksa-affisio ja lievä maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus < 20,5 mikromol/l (< 1,2 mg/dl). C_{\max} -, t_{\max} -, AUC- ja $t_{1/2\beta}$ -arvot, jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät poikenneet merkitsevässä määrin maksa- ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden arvoista. Bendamustiinin AUC ja kokonaispuhdistuma korreloivat käänteisesti seerumin bilirubiinipitoisuuksien kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun lääkkeen C_{\max} -, t_{\max} -, AUC- ja $t_{1/2\beta}$ -arvoja, jakautumistilavuutta ja puhdistumaa tutkittiin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 10 ml/min ja joista osa tarvitsi dialyysihoitoa, kyseisten arvojen ei todettu poikkeavan merkitsevässä määrin maksa- ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden vastaavista arvoista.

Iäkkäät henkilöt

Farmakokinetiikan tutkimuksiin otettiin korkeintaan 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä todettiin eläimillä, joiden altistusastot vastasivat kliinistä altistusta, ja niillä saattaa olla merkitystä kliinisen käytön kannalta:

Koiran kudoksen histologisissa tutkimuksissa todettiin makroskooppisesti näkyvää limakalvojen verekkyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudosmuutoksia, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistubulus- ja siementiehytymuutoksia ja eturauhasepiteelin atrofiaa ja nekroosia.

Eläintutkimukset osoittivat, että bendamustiini on alkio toksinen ja teratogeeninen.

Bendamustiini aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia ja on mutageeninen sekä *in vivo* että *in vitro*. Bendamustiini osoittautui karsinogeeniseksi naarashiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Infuusioneste, liuos

Liuotetun ja laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3,5 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa/ 60% suhteellisessa ilmankosteudessa ja 2 vuorokauden ajan 2 – 8 °C lämpötilassa polyeteenipussissa.

Mikrobiologiselta kannalta liuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä ole pidemmät kuin 24 tuntia 2 – 8 °C ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole suoritettu validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä injektiopullo alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Tyypin I ruskeasta lasista valmistettu 25ml:n injektiopullo, jossa bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

Tyypin I ruskeasta lasista valmistettu 50ml:n injektiopullo, jossa bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

25 ml:n injektiopullot sisältävät 25 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne toimitetaan pahvikoteloissa, joissa on 5 tai 20 injektiopulloa.

50 ml:n injektiopullot sisältävät 100 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne toimitetaan pahvikoteloissa, joissa on 5 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Bendamustine Avansor -valmistetta käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia. (käytä hansikkaita ja suojavaatteita!) Kontaminoituneet iho- ja limakalvoalueet tulee huuhdella huolellisesti saippuavedellä, ja silmät tulee huuhdella fysiologisella suolaliuoksella. Mikäli mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuussyistä laminaarivirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökalvo. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä solunsalpaajia.

Kuiva-aine valmistetaan välikonsentraatiksi liuottamalla injektioneesteisiin käytettävällä vedellä. Välikonsentraatti laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneesteellä ja laimennettu liuos annetaan sitten infuusiona laskimoon. Aseptista tekniikkaa on käytettävä.

1. Välikonsentraatin valmistaminen

Kuiva-aine tulee liuottaa välittömästi kun pullo on avattu.

Yhden Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml -injektiopullon sisältämä 25 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla;

Yhden Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml -injektiopullon sisältämä 100 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 40 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä ja ravistelemalla.

Valmis välikonsentraatti sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia millilitraa kohden ja on kirkas, väritön liuos.

2. Laimentaminen

Heti kun välikonsentraatista muodostuu kirkas liuos (yleensä 5-10 minuutin kuluttua), koko

Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml:n suositusannos laimennetaan välittömästi 0,9 % NaCl-liuoksella noin 500 ml lopulliseen tilavuuteen.

Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml tulee aina laimentaa 0,9 % NaCl-liuoksella. Mitään muuta injektoitavaa liuosta ei saa käyttää.

3. Antotapa

Liuos annetaan 30-60 min kestäväenä laskimoinfuusiona.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32428

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bendamustine Avansor 2,5 mg/ml pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller bendamustinhydrokloridmonohydrat motsvarande 25 mg bendamustinhydroklorid.

En injektionsflaska innehåller bendamustinhydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg bendamustinhydroklorid.

1 ml koncentrat innehåller 2,5 mg bendamustinhydroklorid när det bereds enligt avsnitt 6.6.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt, eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig.

Indolenta non-Hodgkin-lymfom som monoterapi hos patienter, som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.

Förstahandsbehandling av multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomib-innehållande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Monoterapi för kronisk lymfatisk leukemi

Bendamustinhydroklorid 100 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2; var 4:e vecka upp till 6 gånger.

Monoterapi vid indolenta non-Hodgkin-lymfom som är refraktära mot rituximab

Bendamustinhydroklorid 120 mg/m² kroppsyta dag 1 och 2; var 3:e vecka minst 6 gånger.

Multipelt myelom

Bendamustinhydroklorid 120-150 mg/m² kroppsyta dag 1 och 2, prednison 60 mg/m² kroppsyta intravenöst eller peroralt dag 1 till 4; var 4:e vecka minst 3 gånger.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin <20,5 mikromol/l (<1,2 mg/dl)). En dossänkning med 30 % rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin 20,5-51,3 mikromol/l (1,2-3,0 mg/dl)).

Det finns inte några tillgängliga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubinvärden på >51,3 mikromol/l (>3,0 mg/dl)) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på farmakokinetiska data, behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance på >10 ml/min. Erfarenhet från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bendamustinhydroklorid för barn har ännu inte fastställts. Tillgängliga data är inte tillräckliga för att fastställa en doseringsrekommendation.

Äldre patienter

Det finns inga belegg för att dosjustering är nödvändigt hos äldre patienter (se även avsnitt 5.2).

Administreringsätt

För intravenös infusion under 30-60 minuter (se avsnitt 6.6).

Infusionen måste administreras under överinseende av en läkare med lämpliga kvalifikationer och erfarenhet av användning av kemoterapeutika.

Nedsatt benmärgsfunktion är relaterad till ökad hematologisk toxicitet orsakad av kemoterapi. Behandling skall inte påbörjas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till < 3 000/mikrol respektive < 75 000/mikrol (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska upphöra eller uppskjutas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till < 3000 /mikrol respektive < 75.000/mikrol. Behandlingen kan fortsätta när antalet leukocyter har ökat till > 4000/mikrol och antalet trombocyter till > 100 000/mikrol.

Antalet leukocyter och trombocyter är lägst efter 14-20 dagar med återhämtning efter 3-5 veckor. Under behandlingsfria intervall rekommenderas noggrann kontroll av blodstatus (se avsnitt 4.4).

Vid icke-hematologisk toxicitet måste dossänkningar baseras på de sämsta CTC-graderna under föregående cykel. En dossänkning med 50 % rekommenderas vid toxicitet av CTC grad 3. Behandlingsavbrott rekommenderas vid toxicitet av CTC grad 4.

Om en patient behöver dosjustering måste den individuellt beräknade, sänkta dosen ges dag 1 och 2 i respektive behandlingscykel.

Försiktighetsåtgärder innan beredning och administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Under amning
- Svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin $> 51,3$ mikromol/l ($> 3,0$ mg/dl))
- Ikterus
- Svår benmärgssuppression och kraftigt förändrad blodstatus (antalet leukocyter och/eller trombocyter har sjunkit till < 3000 /mikrol respektive $< 75\ 000$ /mikrol)
- Större kirurgiskt ingrepp mindre än 30 dagar före behandlingsstart
- Infektioner, särskilt de med leukocytopeni
- Vaccination mot gula febern

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Patienter som behandlas med bendamustinhydroklorid kan drabbas av myelosuppression. Vid behandlingsrelaterad myelosuppression måste leukocyter, trombocyter, hemoglobin och neutrofiler kontrolleras minst en gång i veckan. Innan nästa behandlingscykel påbörjas, rekommenderas följande parametrar: antal leukocyter och/eller trombocyter $> 4\ 000$ /mikrol respektive $> 100\ 000$ /mikrol.

Infektioner

Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat med bendamustinhydroklorid, inklusive bakteriell (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP), varicella zostervirus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats efter användning av bendamustin, huvudsakligen i kombination med rituximab eller obinutuzumab. Behandling med bendamustinhydroklorid kan orsaka långvarig lymfocytopeni ($< 600/\mu\text{l}$) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) ($< 200/\mu\text{l}$) under minst 7-9 månader efter avslutad behandling. Lymfocytopeni och minskat antal CD4-positiva T-celler är mer uttalad när bendamustin kombineras med rituximab. Patienter med lymfopeni eller minskat antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. Vid minskat antal CD4-positiva T-celler ($< 200/\mu\text{l}$) bör profylaktisk behandling av *Pneumocystis Jirovecii*-pneumoni (PJP) övervägas. Alla patienter ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådås att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättande av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

Beakta PML vid differentialdiagnosen av patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteenderelaterade tecken eller symtom. Vid misstanke om PML ska lämpliga diagnostiska utvärderingar genomföras och behandlingen avbrytas tills PML kan uteslutas.

Icke-melanom hudcancer

I kliniska studier har en ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) observerats hos patienter med behandlingar som innefattar bendamustin. Regelbundna hudundersökningar rekommenderas för alla patienter, särskilt för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som är kroniska bärare av detta virus har uppkommit efter att dessa patienter fått bendamustinhydroklorid. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller dödlig utgång. Patienterna bör testas för HBV-infektion innan behandling med bendamustinhydroklorid sätts in. Experter på leversjukdom och på behandling av hepatit B ska konsulteras innan behandling sätts in hos patienter med positiva hepatit B-tester (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och hos patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandling. Bärare av HBV som kräver behandling med bendamustinhydroklorid ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandling och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Ett antal hudreaktioner har rapporterats. Dessa händelser har omfattat utslag, allvarliga hudreaktioner och bullöst exantem. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vissa dödliga, har rapporterats vid användning av bendamustinhydroklorid. Patienter bör informeras om tecken och symtom på dessa biverkningar av sina förskrivare och bör uppmanas att omedelbart söka vård om de utvecklar dessa symtom. En del händelser inträffade när bendamustinhydroklorid gavs i kombination med andra cancermedel, så det exakta sambandet är oklart. När hudreaktioner förekommer, kan de vara progressiva och öka i svårighetsgrad vid fortsatt behandling. Om hudreaktionerna är progressiva skall Bendamustine Avansor inte ges eller skall behandlingen avbrytas. Vid svåra hudreaktioner, där ett samband med bendamustinhydroklorid misstänks, skall behandlingen avbrytas.

Hjärtsjukdomar

Under behandling med bendamustinhydroklorid måste kaliumkoncentrationen i blodet hos patienter med hjärtsjukdom noggrant kontrolleras och kaliumtillskott måste ges om $K^+ < 3,5 \text{ mmol/l}$ ($< 3,5 \text{ mEqv/l}$), och EKG-mätningar måste utföras.

Hjärtinfarkt och hjärtsvikt med dödlig utgång har rapporterats med bendamustinhydroklorid behandling. Patienter med samtidig eller tidigare hjärtsjukdom bör övervakas noga.

Illamående, kräkningar

Ett antiemetikum kan ges för symtomatisk behandling av illamående och kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) i samband med behandling med bendamustin har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar. Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av Bendamustine Avansor och kan, utan åtgärd, leda till akut njursvikt och död. Preventiva åtgärder såsom tillfredsställande hydrering och noggrann kontroll av blodkemi, särskilt kalium- och urinsyranivåer, och användning av medel mot hypourikemi

(allopurinol och rasburikas) ska övervägas före behandling. Det har rapporterats ett fåtal fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys när bendamustin och allopurinol administrerats samtidigt.

Anafylaxi

Infusionsreaktioner mot bendamustinhydroklorid har varit vanliga i kliniska prövningar. Symtomen är oftast lindriga och omfattar feber, frossbrytningar, klåda och utslag. I sällsynta fall har allvarliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner förekommit. Patienterna måste tillfrågas om symtom som tyder på infusionsreaktioner efter första behandlingscykeln. Åtgärder för att förhindra allvarliga reaktioner, däribland behandling med antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider måste övervägas i efterföljande cykler hos patienter som tidigare har fått infusionsreaktioner.

Patienter som fick reaktioner av allergisk typ av grad 3 eller värre, behandlades normalt inte på nytt.

Antikonception

Bendamustinhydroklorid är teratogent och mutagent.

Kvinnor bör inte bli gravida under behandling. Manliga patienter bör inte avla barn under och upp till 6 månader efter behandling. De bör få råd om konservering av sperma före behandling med bendamustinhydroklorid, på grund av möjlig irreversibel infertilitet.

Extravasation

En extravasal injektion skall omedelbart avbrytas. Nålen skall avlägsnas efter en kort aspiration. Därefter skall det drabbade vävnadsområdet kylas. Armen skall höjas upp. Ytterligare behandlingar, som kortikosteroider, är inte av någon klar fördel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Om Bendamustine Avansor kombineras med myelosuppressiva medel, kan effekten av Bendamustine Avansor och/eller samtidigt administrerade läkemedel på benmärgen potentiellas. All behandling som försämrar patientens funktionsstatus eller benmärgsfunktion kan öka Bendamustine Avansors toxicitet.

Kombination av Bendamustine Avansor och ciklosporin eller takrolimus kan resultera i kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Cytostatika kan minska antikroppsbildningen efter vaccination med levande virus och öka infektionsrisken, vilket kan leda till döden. Denna risk ökar hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av sin bakomliggande sjukdom.

Bendamustinmetabolismen involverar cytokrom P450 (CYP) 1A2-isoenzym (se avsnitt 5.2). Därför finns risk för interaktion med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin, acyklovir och cimetidin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Bendamustine Avansor hos gravida kvinnor. I icke-kliniska studier var bendamustinhydroklorid letalt för embryo/foster, teratogent och gentoxiskt (se avsnitt 5.3). Bendamustine Avansor skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Modern skall informeras om riskerna för fostret. Om behandling med Bendamustine Avansor är absolut nödvändig under graviditet eller om graviditet inträffar under behandling, skall patienten informeras om riskerna för det ofödda barnet och noggrant kontrolleras. Möjlighet till genetisk rådgivning skall övervägas.

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder både före och under behandling med Bendamustine Avansor.

Män som behandlas med Bendamustine Avansor skall rådas att inte avla barn under och upp till 6 månader efter avslutad behandling. Råd om konservering av sperma skall sökas före behandling, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av behandling med Bendamustine Avansor.

Amning

Det är inte känt om bendamustin passerar över i bröstmjölk, därför är Bendamustine Avansor kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning ska avbrytas under behandling med Bendamustine Avansor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bendamustine Avansor har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ataxi, perifer neuropati och somnolens har rapporterats under behandling med bendamustin (se avsnitt 4.8). Patienterna skall instrueras att om de får dessa symtom skall de undvika potentiellt riskfyllda uppgifter såsom att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste biverkningarna av bendamustinhydroklorid är hematologiska biverkningar (leukopeni, trombopeni), hudtoxiciteter (allergiska reaktioner), konstitutionella symtom (feber), gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar).

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan återspeglar de data som erhållits med bendamustinhydroklorid.

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion UNS* Inklusive: Opportunistisk infektion (t.ex. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B)		Pneumocystis jirovecii pneumoni	Sepsis	Pneumoni, primär atypisk	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörlyssyndrom	Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloid leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni UNS*, trombocytopeni, lymfopeni	Blödning, anemi, neutropeni	Pancytopeni	Benmärgssvikt	Hemolys	
Immunsystemet		Överkänslighet UNS*		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Insomni, Yrsel		Somnolens, afoni	Dysgeusi, parestesi, perifer sensorisk neuropati, antikolinergt syndrom, neurologiska störningar, ataxi, encefalit	

Hjärtat		Hjärt-dysfunktion, såsom palpitationer, angina pectoris, arytmier	Perikardiell utgjutning, hjärtinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi	Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulationssvikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumonit, lungblödning
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastrointestinal blödning	
Lever och gallvägar						Leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudförändringar UNS*, urtikaria		Erytem, dermatit, klåda, makulopapulösa utslag, hyperhidros		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
Njurar och urinvägar						Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrexia	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multiorgan-svikt	

Undersökningar	Sänkt hemoglobin-nivå, förhöjd kreatininnivå, förhöjd ureanivå	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjd bilirubinnivå, hypokalemi				
----------------	--	---	--	--	--	--

UNS = utan närmare specifikation

(* = i kombination med rituximab behandling)

Beskrivning av utvalda biverkningar

CD4/CD8-kvoten kan minska. Nedgång i antalet lymfocyter har observerats. Hos patienter med nedsatt immunförsvar kan risken för infektioner (tex. lunginflammation orsakad av herpes zoster virus, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii) vara högre än normalt.

Det har också förekommit enstaka rapporter om nekros efter oavsiktlig extravaskulär administrering och tumörlyssyndrom och anafylaxi.

Risken för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi är förhöjd hos patienter som behandlas med alkylterande medel (inklusive bendamustin). Den sekundära maligniteten kan utvecklas flera år efter att kemoterapi har satts ut.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Efter användning av 30 minuters infusion av bendamustin en gång var 3:e vecka var den maximalt tolererade dosen (MTD) 280 mg/m². Hjärtändelser av CTC grad 2, vilka överensstämde med ischemiska EKG-förändringar, förekom och betraktades som dosbegränsande.

I en efterföljande studie med en 30-minuters infusion av bendamustin dag 1 och 2 var 3:e vecka fann man att MTD var 180 mg/m². Dosbegränsande toxicitet var trombocytopeni av grad 4. Hjärttoxicitet var inte dosbegränsande med detta schema.

Motåtgärder

Det finns ingen specifik antidot. Benmärgstransplantation och transfusioner (trombocyter, koncentrerade erythrocyter) kan göras, eller hematologiska tillväxtfaktorer kan ges, som effektiva motåtgärder för att kontrollera hematologiska biverkningar.

Bendamustinhydroklorid och dess metaboliter är dialysabla i liten utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, alkyliserande medel, ATC-kod: L01AA09

Bendamustinhydroklorid är ett alkyliserande antitumörmedel med unik aktivitet. Bendamustinhydroklorids antineoplastiska och cytocida effekter baseras huvudsakligen på en tvärbinding av enkla och dubbla DNA-strängar genom alkylering. Till följd av detta försämras såväl DNA:s matrisfunktion som DNA-syntesen och DNA-reparationen. Bendamustinhydroklorids antitumöreffekt har visats i flera studier *in vitro* på olika humana tumörcellinjer (bröstcancer, icke-småcellig och småcellig lungcancer, äggstockskarcinom och olika leukemier) och *in vivo* i olika experimentella tumörmodeller med tumörer från mus, råtta och människa (melanom, bröstcancer, sarkom, lymfom, leukemi och småcellig lungcancer).

Bendamustinhydroklorid visade en aktivitetsprofil i humana tumörcellinjer som skiljde sig från den hos andra alkyliserande medel. Den aktiva substansen visade ingen eller mycket liten korsresistens i humana tumörcellinjer med olika resistensmekanismer, som åtminstone delvis berodde på en relativt ihållande DNA-interaktion. Kliniska studier har dessutom visat att det inte finns någon fullständig korsresistens mellan bendamustin och antracyklin, alkyliserande medel eller rituximab. Antalet utvärderade patienter är dock litet.

Kronisk lymfatisk leukemi

Indikationen för användning vid kronisk lymfatisk leukemi stöds av en enda öppen studie som jämförde bendamustin med klorambucil. I den prospektiva, randomiserade, multicenterstudien inkluderades 319 tidigare obehandlade patienter med kronisk lymfatisk leukemi i Binet stadium B eller C som krävde behandling. Förstahandsbehandling med bendamustinhydroklorid 100 mg/m² intravenöst dag 1 och 2 (BEN) jämfördes med behandling med klorambucil 0,8 mg/kg dag 1 och 15 (CLB) i 6 cykler i båda behandlingsarmarna. Patienterna fick allopurinol för att förhindra tumörlyssyndrom. Patienter som fick BEN-behandling hade signifikant längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter som fick CLB-behandling (21,5 mot 8,3 månader, p, <0,0001 vid den senaste uppföljningen). Den totala överlevnaden skiljde sig inte signifikant åt (mediantid uppnåddes ej). Medianduration för remission var 19 månader med BEN-behandling och 6 månader med CLB-behandling (p <0,0001). Säkerhetsutvärderingen av båda behandlingsarmarna visade inte några biverkningar av oväntad karaktär och frekvens. Dosen av BEN sänktes hos 34 % av patienterna. Behandling med BEN avbröts hos 3,9 % av patienterna på grund av allergiska reaktioner.

Indolenta non-Hodgkin-lymfom

Indikationen för indolenta non-Hodgkin-lymfom baseras på två okontrollerade fas II-prövningar. I den pivotala, prospektiva, öppna multicenterstudien fick 100 patienter med indolenta non-Hodgkinlymfom av B-cellstyp, vilka var behandlingsresistenta mot rituximab i monoterapi eller kombinationsterapi, behandling med BEN som enda medel. Patienterna hade fått ett medianantal på 3 tidigare kurer med kemoterapi eller biologisk

terapi. Medianantalet tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Patienterna visade inget svar eller fick progress inom 6 månader efter rituximabbehandling. Dosen av BEN var 120 mg/m² intravenöst dag 1 och 2, och planerades för minst 6 cykler. Behandlingsdurationen berodde på svaret (6 cykler planerades). Den totala responsfrekvensen var 75 %, varav 17 % med komplett respons (CR och CRu) och 58 % med partiell respons, enligt bedömning av oberoende granskningskommitté. Medianduration för remission var 40 veckor. BEN tolererades i allmänhet väl när det gavs i denna dos och med detta schema.

Indikationen får ytterligare stöd av en annan prospektiv, öppen multicenterstudie omfattande 77 patienter. Patientpopulationen var mer heterogen och omfattade: indolenta eller transformerade nonHodgkin-lymfom av B-cellstyp som var refraktära mot rituximab i monoterapi eller kombinationsterapi. Patienterna visade ingen svar eller fick progress inom 6 månader eller hade ogynnsam reaktion mot tidigare rituximab-behandling. Patienterna hade fått ett medianantal på 3 tidigare kurer med kemoterapi eller biologisk terapi. Medianantalet tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Den totala responsfrekvensen var 76 % med en medianduration för respons på 5 månader (29 [95 % KI 22,1; 43,1] veckor).

Multipelt myelom

I en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie inkluderades 131 patienter med framskridet multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling med bendamustinhydroklorid i kombination med prednison (BP) jämfördes med behandling med melfalan och prednison (MP). Tolerabiliteten i båda behandlingsarmarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för respektive läkemedel med signifikant större dosreduktioner i BP-armen. Dosen var bendamustinhydroklorid 150 mg/m² intravenöst dag 1 och 2 eller melfalan 15 mg/m² intravenöst dag 1, var och en i kombination med prednison. Behandlingsdurationen berodde på respons och var i genomsnitt 6,8 cykler i BP-gruppen och 8,7 cykler i MP-gruppen.

Patienter som fick BP-behandling hade längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter som fick MP (15 [95 % KI 12–21] mot 12 [95 % KI 10–14] månader) (p=0,0566). Mediantiden till behandlingssvikt var 14 månader med BP-behandling och 9 månader med MP-behandling. Durationen för remission var 18 månader med BP-behandling och 12 månader med MP-behandling. Det var ingen signifikant skillnad i total överlevnad (35 månader med BP mot 33 månader med MP).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Elimineringshalveringstiden $t_{1/2B}$ efter 30 minuters intravenös infusion av 120 mg/m² yta till 12 patienter var 28,2 minuter.

Efter 30 minuters intravenös infusion var den centrala distributionsvolymen 19,3 l. Vid steady-stateförhållanden efter intravenös bolusinjektion var distributionsvolymen 15,8–20,5 l. Mer än 95 % av substansen är bunden till plasmaproteiner (främst albumin).

Metabolism

En viktig elimineringsväg för bendamustin är hydrolysen till monohydroxi- och dihydroxibendamustin. Bildningen av N-desmetyl-bendamustin och gamma-hydroxi-bendamustin genom levermetabolism involverar cytokrom P450-isoenzymet CYP 1A2.

En annan viktig metaboliseringsväg för bendamustin omfattar konjugering med glutation. *In vitro* hämmar bendamustin inte CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 och CYP 3A4.

Eliminering

Genomsnittlig total clearance efter 30 minuters intravenös infusion av 120 mg/m² kroppsytta till 12 patienter var 639,4 ml/minut. Omkring 20 % av den administrerade dosen återfanns i urinen inom 24 timmar. De mängder som utsöndrades i urin var efter storleksordning: monohydroxi-bendamustin > bendamustin > dihydroxi-bendamustin > oxiderad metabolit > N-demetyl-bendamustin. Polära metaboliter elimineras främst via gallan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med 30–70 % tumörangrepp i levern och lätt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin < 20,5 mikromol/l (<1,2 mg/dl)) förändrades inte det farmakokinetiska beteendet. Det fanns ingen signifikant skillnad jämfört med patienter med normal lever- och njurfunktion med avseende på C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributionsvolym och clearance. AUC och totalt kropps clearance för bendamustin är omvänt korrelerade till serumbilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance >10 ml/minut, inklusive dialysberoende patienter, observerades ingen signifikant skillnad jämfört med patienter med normal lever- och njurfunktion med avseende på C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributionsvolym och clearance.

Äldre patienter

Patienter upp till 84 års ålder inkluderades i farmakokinetiska studier. Hög ålder påverkar inte bendamustins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande:

Histologiska undersökningar på hund visade makroskopiskt synlig hyperemi i slemhinnor och blödningar i magtarmkanalen. Mikroskopiska undersökningar visade omfattande förändringar i lymfvävnaden, vilket indikerar immunsuppression och tubulära förändringar i njurar och testis, liksom atrofiska, nekrotiska förändringar i prostataepitelet.

Djurstudier visade att bendamustin är embryotoxiskt och teratogent.

Bendamustin inducerar kromosomavvikelser och är mutagent såväl *in vivo* som *in vitro*. I långtidsstudier på honmöss är bendamustin karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Infusionsvätska, lösning

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 3,5 timmar vid 25 °C/60 % RF och i 2 dagar vid 2 °C till 8 °C i polyetenpåsar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd eller utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna injektionsflaskor av glas (typ I) på 25 ml med brombutyl gummipropp och ett ”flip-off”- kapsyl av aluminium.

Bruna injektionsflaskor av glas (typ I) på 50 ml med brombutyl gummipropp och ett ”flip-off”- kapsyl av aluminium.

25 ml injektionsflaskor innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid och levereras i kartong med 5 eller 20 st.

50 ml injektionsflaskor innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid och levereras i kartong med 5 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Bendamustine Avansor skall inandning, kontakt med hud eller slemhinnor undvikas (använd handskar och skyddskläder!). Kontaminerade kroppsdelar skall tvättas noggrant med tvål och vatten, ögonen skall sköljas med fysiologisk koksaltlösning. Om det är möjligt rekommenderas att arbetet utförs på speciella säkerhetsarbetsbänkar (laminärt luftflöde) med vätsketätt, absorberande engångsunderlägg. Gravid personal skall inte hantera cytostatika.

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och därefter administreras som intravenös infusion. Aseptisk teknik skall användas.

1. Beredning

Pulvret skall lösas omedelbart efter att flaskan öppnats.

Bered varje injektionsflaska med Bendamustine Avansor innehållande 25 mg bendamustinhydroklorid genom att tillsätta 10 ml vatten för injektionsvätskor och skaka.

Bered varje injektionsflaska med Bendamustine Avansor innehållande 100 mg bendamustinhydroklorid igenom att tillsätta 40 ml vatten för injektionsvätskor och skaka.

Det färdigberedda koncentratet innehåller 2,5 mg bendamustinhydroklorid per ml och är en klar, färglös lösning.

2. Spädning

Så snart en klar lösning erhållits (vanligen efter 5–10 minuter), späds den totala rekommenderade dosen av Bendamustine Avansor omedelbart med 0,9 % NaCl-lösning för att ge en slutvolym på omkring 500 ml. Bendamustine Avansor får endast spädas med 0,9 % NaCl-lösning och inga andra injicerbara lösningar.

3. Administrering

Lösningen administreras som intravenös infusion under 30–60 min.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy

Teknikvägen 14

02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING 45893

32428

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.6.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.7.2021