

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bendamustine Fresenius Kabi 2,5 mg/ml kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg bendamustiinihydrokloridia.

Kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti käyttökuntoon saatettuna 1 ml välikonsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku

pH: 2,5–3,5

Osmolaalisuus: 200–320 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen lymfaattisen leukemian (Binet'n aste B tai C) ensisijaishoito potilaille, joille fludarabiinipohjainen yhdistelmähoito ei sovellu.

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon, kun tauti on edennyt rituksimabiin hoidon tai rituksimabia sisältävän yhdistelmähoitoon aikana tai 6 kuukauden kuluessa sen jälkeen.

Multippelin myelooman ensisijaishoito (Durie–Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III) yhdessä prednisonihoidon kanssa yli 65-vuotiaille potilaille, 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 hoitoon

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

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten, rituksimabiin reagoimattomien non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon

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

Multipple 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 keskivaikkea 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 kreatiiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

Bendamustiinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole vielä vahvistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuosituksen tekemiseen.

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Infusiona laskimoon 30–60 minuutin kuluessa (ks. kohta 6.6).

Infuusio on annettava syöpälääkkeiden käyttöön pätevytyneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Luuydintoiminnan heikentymiseen liittyy solunsalpaajahoidon aiheuttamien hematologisten haittojen lisääntymistä. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos valkosoluarvot laskevat tasolle $< 3 \times 10^9/l$ ($< 3\,000$ /mikrol) tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle $< 75 \times 10^9/l$ ($< 75\,000$ /mikrol) (ks. kohta 4.3).

Hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää, jos valkosoluarvot laskevat tasolle $< 3 \times 10^9/l$ ($< 3\,000$ /mikrol) tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle $< 75 \times 10^9/l$ ($< 75\,000$ /mikrol). Hoitoa voidaan jatkaa, kun valkosoluarvot ovat suurentuneet tasolle $> 4 \times 10^9/l$ ($> 4\,000$ /mikrol) ja trombosyytti-arvot tasolle $> 100 \times 10^9/l$ ($> 100\,000$ /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.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetyks

Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 mikromol/l [$> 3,0$ mg/dl])

Ikterus

Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot $< 3 \times 10^9/l$ [$< 3\ 000/\text{mikrol}$] tai trombosyytti-arvot $< 75 \times 10^9/l$ [$< 75\ 000/\text{mikrol}$]).
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 neutrofiiliarvoja tulee seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitajakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot $> 4 \times 10^9/l$ ($> 4\ 000/\text{mikrol}$) tai trombosyytti-arvot $> 100 \times 10^9/l$ ($> 100\ 000/\text{mikrol}$).

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on ilmennyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita, mukaan lukien opportunistisia bakteeri- (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektioita kuten *Pneumocystis jirovecii*-mikrobin aiheuttama keuhkokuume sekä *Varicella zoster*- ja sytomegaloviruksen aiheuttamia infektioita. Progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) tapauksia, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu bendamustiinin käytön jälkeen pääasiassa silloin, kun samanaikaisesti on käytetty rituksimabia tai obinututumabia. Bendamustiinihydrokloridihoido saattaa aiheuttaa pitkittynyttä lymfositopeniaa ($< 600/\text{mikrol}$) ja CD4-positiivisten T-solujen (T-auttajasolujen) määrän vähenemistä ($< 200/\text{mikrol}$) ainakin 7–9 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Lymfositopenia ja CD4-positiivisten T-solujen kato ovat voimakkaampia, kun bendamustiini yhdistetään rituksimabiin. Potilaat, joilla on lymfopenia ja vähäinen määrä CD4-positiivisia T-soluja bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen, ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektioille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni ($< 200/\mu l$), *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuumeen estohoitoa pitää harkita. Potilaita pitää tarkkailla hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektiosta merkeistä, myös kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos havaitaan (opportunistisen) infektiosta merkkejä.

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 uudelleenaktivoituminen on esiintynyt bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen (HBV) kroonisia kantajia. Joissakin 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 potilaille, jotka ovat HBV-positiivisia (mukaan lukien potilailla, joilla on sairaus aktiivisessa vaiheessa) tai joiden HBV-testitulokset muuttuvat positiiviseksi hoidon aikana. Bendamustiinihydrokloridihoidoita 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, vaikea-asteiset ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Lääkkeen määräävän lääkärin pitää kertoa potilaille tällaisten reaktioiden oireista ja löydöksistä ja kehottaa potilaita hakeutumaan heti lääkäriin, jos heille kehittyy tällaisia oireita. Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinihydrokloridia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. Jos ihoreaktioita kehittyy, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, Bendamustine Fresenius Kabi -hoito pitää keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoitoon, hoito pitää lopettaa.

Sydänsairaudet

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

Bendamustiinihydrokloridihoitoon liittyen on raportoitu kuolemaan johtaneita sydäninfarkti- ja sydämen vajaatoimintatapauksia. Potilaita, joilla on parhaillaan tai on aiemmin ollut sydänsairaus, on seurattava tarkoin.

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Bendamustiinihoidon kliinisten tutkimusten potilailla on ilmoitettu hoitoon liittyntä tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä bendamustiiniannoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia, kuten riittävää nesteytystä, veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivistä seurantaa sekä veren virtsahappoa vähentävien lääkeaineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttöä on harkittava ennen hoidon aloittamista. Bendamustiinin ja allopurinolin samanaikaisen käytön yhteydessä on 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. Bendamustiinin mahdollisen genotoksisuuden vuoksi hedelmällisessä iässä olevia naisia kehoitetaan käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan bendamustiinin viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaita, joilla on hedelmällisessä iässä olevia naispuolisia kumppaneita, kehoitetaan käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen bendamustiiniannoksen jälkeen.

Pysyvän hedelmättömyyden riskin vuoksi miespotilaiden tulee perehtyä siittiöiden varastointimahdollisuuksiin ennen bendamustiinihydrokloridihoitoa.

Ekstravasaatio

Ekstravasaation ilmetessä valmisteen antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Neula poistetaan lyhyen aspiroinnin jälkeen, ja ekstravasaatioaluetta jäähdytetään. Käsivarsi nostetaan kohoasentoon. Muista hoidoista (esim. kortikosteroidit) ei ole selkeää hyötyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

Bendamustiinin 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 immunosuppressio perussairautensa vuoksi.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen bendamustiiniannoksen jälkeen.

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

Raskaus

Bendamustiinihydrokloridin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa bendamustiinihydrokloridi johti alkioiden/sikiöiden kuolemaan ja oli teratogeeninen ja geenitoksinen (ks. kohta 5.3). Bendamustine Fresenius Kabi -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Äidille pitää kertoa sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos Bendamustine Fresenius Kabi -hoito on raskauden aikana ehdottoman välttämätöntä tai raskaus alkaa hoidon aikana, potilaalle pitää kertoa sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen vointiaan pitää seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta pitää harkita.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bendamustiinihydrokloridilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja

uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää kehottaa välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita, kuten ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridihoitosta saadut tiedot.

MedDRA-elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NOS, Mukaan lukien Opportunistiset infektiot (esim. herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -mikrobin aiheuttama keuhkokuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tuumorilyysi-oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NOS, trombosytopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NOS		Anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, heitehuimaus		Uneliaisuus, äänen täyskähäisy (afonia)	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydän-toiminnan häiriöt, kuten sydämentykytykset ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardium-effuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisvärinä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
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	
Iho ja ihonalainen kudος		Hiustenlähtö, ihohäiriö NOS, nokkosihottuma		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta, Nefrogeeninen diabetes insipidus
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta
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				

NOS = tarkemmin määrittelemätön
 (*=yhdistelmähoito rituksimabin kanssa)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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 bendamustiini). 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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, jotka sopivat iskeemisiin EKG-muutoksiin, 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 tällaisessa hoidossa annosta rajoittavaa.

Hoitotoimet

Spesifistä vastaläkettä 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: Solunsalpaajat, alkyloivat lääkeaineet, ATC-koodi: L01AA09

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus.

Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen ja sytotoksinen vaikutus perustuu lähinnä ristosidosten 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 ihmisen eri kasvainsolulinjoissa (rintasyöpä, ei-pienisoluinen ja pienisoluinen keuhkosityöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa *in vivo* -kasvainmalleissa hiiren, rotan ja ihmisen kasvaimilla (melanooma, rintasyöpä, sarkooma, lymfooma, leukemia ja pienisoluinen keuhkosityöpä).

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen kasvainsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen kasvainsolulinjoissa, 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 hoitamattomaa 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 mediaanielinaika 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.

Keskeiseen prospektiiviseen avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma ei reagoanut rituksimabimonoterapiaan tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkehoitojen tai biologisten hoitajaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta tai tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitosykliä. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitosykliä). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan kokonaisvasteosuus oli 75 % (täydellisen vasteen prosenttiluku 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittaisen vasteen prosenttiluku 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 eivät reagoineet rituksimabimonoterapiaan tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa hoidosta tai hoito oli aiheuttanut haittavaikutuksia. Aiempien syöpälääkehoitojen tai biologisten hoitajaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteosuus oli 76 % ja vasteen mediaanikesto 5 kuukautta (29 viikkoa [95 % luottamusväli (lv) 22,1–43,1]).

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. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkittävästi useammin kuin MP-ryhmässä. Annos oli 150 mg/m² bendamustiinihydrokloridia laskimoon päivinä 1 ja 2 tai 15 mg/m² melfalaania laskimoon päivänä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 hoitosykliä ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitosykliä.

BP-ryhmässä potilaiden mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli pidempi kuin MP-ryhmässä (15 kuukautta BP-ryhmässä [95 % lv 12–21] ja 12 kuukautta MP-ryhmässä [95 % lv 10–14],

p = 0,0566). Mediaaniaika ennen hoidon epäonnistumista oli BP-hoitoryhmässä 14 kuukautta ja MP-hoitoryhmässä 9 kuukautta. Remissiovaiheen kesto oli BP-ryhmässä 18 kuukautta ja MP-ryhmässä 12 kuukautta. Kokonaiselinajassa ei ollut merkitsevää eroa (35 kuukautta BP-ryhmässä ja 33 kuukautta MP-ryhmässä). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkevalmisteiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkitsevästi useammin kuin MP-ryhmässä.

5.2 Farmakokineetiikka

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 puhdistumareitti. N-desmetyylibendamustiini ja gammahydroksibendamustiini muodostuvat sytokromi P450:n CYP1A2-isoentsyymivälitteisen maksametabolian kautta. Myös bendamustiinin konjugoituminen glutationin kanssa on tärkeä 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. Sappeen erittyi lähinnä polaarisia metaboliitteja.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineetiikassa 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 tutkittavat

Farmakokineetiikan tutkimuksiin otettiin enintään 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiinin farmakokineetiikkaan.

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 verokyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudosmuutoksia, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistubulus- ja sientiehytymuutoksia ja eturauhasepiteelin atrofiaa ja nekroottisia muutoksia.

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 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.

Kuiva-aine pitää saattaa käyttökuntoon välittömästi injektio pullon avaamisen jälkeen.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti pitää laimentaa välittömästi 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuoksella.

Infuusioneste, liuos

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3,5 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa / 60 % ilmankosteudessa ja 2 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa polyeteenipussissa.

Mikrobiologisesti kannalta liuos pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä ole pidempi kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen / laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 20 ml:n tai 50 ml:n injektio pullo, jossa klooributyylikumitulppa ja joka on sinetöity vihreällä tai sinisellä alumiinisella päällyssinetillä.

20 ml:n injektio pullot sisältävät 25 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 1, 5, 10 ja 20 injektio pullon pakkauksiin.

50 ml:n injektio pullot sisältävät 100 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 1 ja 5 injektio pullon pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Bendamustine Fresenius Kabi -valmistetta käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia (käytä hansikkaita ja suojavaatteita.) Kontaminoituneet alueet pitää huuhdella huolellisesti vedellä ja saippualla, ja silmät pitää huuhdella fysiologisella keittosuolaliuoksella. Jos mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuussyistä laminaarivirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökalvo. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä solunsalpaajia.

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

1. Käyttökuntoon saattaminen

Yhden Bendamustine Fresenius Kabi -injektiopullon sisältämä 25 mg bendamustiinihydrokloridia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla.

Yhden Bendamustine Fresenius Kabi -injektiopullon sisältämä 100 mg bendamustiinihydrokloridia saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia millilitraa kohti ja on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

2. Laimentaminen

Heti kun kirkas liuos on muodostunut (yleensä 5–10 minuutin kuluttua), koko Bendamustine Fresenius Kabi -suositusannos laimennetaan välittömästi 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuoksella noin 500 ml:n lopulliseen tilavuuteen.

Bendamustine Fresenius Kabi on aina laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuoksella. Mitään muuta injektio-/infuusionestettä ei saa käyttää.

3. Antotapa

Liuos annetaan 30–60 min kestäväenä infuusiona laskimoon.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32764

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.07.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid.

En injektionsflaska innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt eller benvitt frystorkat pulver eller pulverkaka.

pH: 2,5–3,5.

Osmolalitet: 200–320 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Indolenta non-Hodgkins-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 är 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 kroppsytan dag 1 och 2, var 4:e vecka upp till 6 gånger.

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

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

Multipelt myelom

Bendamustinhydroklorid 120–150 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2, prednison 60 mg/m² 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 inga 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.

Pediatrik 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 avsnitt 5.2).

Administreringssätt

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

Infusionen ska administreras under överinseende av läkare med lämpliga kvalifikationer och erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Nedsatt benmärgsfunktion är relaterad till ökad hematologisk toxicitet orsakad av kemoterapi.

Behandling ska inte påbörjas om leukocyter sjunker till $< 3 \times 10^9/l$ ($< 3\ 000$ /mikrol) eller trombocyter till $< 75 \times 10^9/l$ ($< 75\ 000$ /mikrol) (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska upphöra eller uppskjutas om antalet leukocyter sjunker till $< 3 \times 10^9/l$ ($< 3\ 000$ /mikrol) eller trombocyter till $< 75 \times 10^9/l$ ($< 75\ 000$ /mikrol). Behandlingen kan fortsätta när antalet leukocyter har ökat till $> 4 \times 10^9/l$ ($> 4\ 000$ /mikrol) och antalet trombocyter till $> 100 \times 10^9/l$ ($> 100\ 000$ /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).

Om det förekommer andra än hematologiska störningar ska dosen sänkas baserat på de sämsta CTC-graderna under föregående cykel. En dossänkning på 50 % rekommenderas vid toxicitet av CTC-grad 3. Behandlingsavbrott rekommenderas vid toxicitet av CTC-grad 4.

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

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.

Amning

Svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin $> 51,3$ mikromol/l) [$> 3,0$ mg/dl]

Gulsot

Svår benmärgssuppression och kraftigt förändrad blodstatus (antalet leukocyter $< 3 \times 10^9/l$ [$< 3\ 000/mikrol$] eller trombocyter $< 75 \times 10^9/l$ [$< 75\ 000/mikrol$])

Större kirurgiskt ingrepp mindre än 30 dagar före behandlingsstart

Infektioner, särskilt de med leukocytopeni

Vaccination mot gula febern

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

I samband med behandling med bendamustinhydroklorid kan det förekomma myelosuppression. Vid behandlingsrelaterad myelosuppression måste värden för leukocyter, trombocyter, hemoglobin och neutrofiler kontrolleras minst en gång i veckan. Innan nästa behandlingscykel påbörjas, rekommenderas följande parametrar hos patienten: leukocyter $> 4 \times 10^9/l$ ($> 4\ 000/mikrol$) eller trombocyter $> 100 \times 10^9/l$ ($> 100\ 000/mikrol$).

Infektioner

Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat i samband med behandling med bendamustinhydroklorid, inklusive bakteriella (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner, såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, varicella-zostervirus och cytomegalovirus. 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 ($< 600/mikrol$) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) ($< 200/mikrol$) 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 och minskat antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. Vid minskat antal CD4-positiva T-celler ($< 200/\mu l$) bör profylaktisk behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni övervägas. Patienter ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådaskas att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber och andningssymtom. Utsättande av behandling med bendamustinhydroklorid ska övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

Eventuell PML ska beaktas vid differentialdiagnos hos 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 (HBV) har uppkommit efter att dessa patienter fått behandling med bendamustinhydroklorid. Vissa fall av reaktivering ledde till akut leversvikt eller dödlig utgång. Patienter ska 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, svåra hudreaktioner och bullöst exantem. Fall av Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vissa dödliga, har rapporterats vid användning av bendamustinhydroklorid. Patienter ska informeras om tecken och symtom på dessa biverkningar av sina förskrivare och ska 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. Om det förekommer hudreaktioner, kan de vara progressiva och öka i svårighetsgrad vid fortsatt behandling. Om hudreaktionerna är progressiva ska behandlingen med Bendamustine Fresenius Kabi avbrytas eller avslutas. Vid svåra hudreaktioner, där ett samband med bendamustinhydroklorid misstänks, ska behandlingen avslutas.

Hjärtsjukdomar

Under behandling med bendamustinhydroklorid måste kaliumkoncentrationen i blodet hos patienter med hjärtsjukdom noggrant kontrolleras. Kaliumtillskott ska ges om $K^+ < 3,5$ mmol/l ($< 3,5$ mekv/l) och även EKG-mätningar ska utföras.

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

Illamående, kräkningar

Antiemetikum kan ges för symtomatisk behandling av illamående och kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) i samband med behandling med bendamustinhydroklorid har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar. Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av bendamustinhydroklorid 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. Patienter ska tillfrågas om symtom som tyder på infusionsreaktioner efter första behandlingscykeln. Åtgärder för att förhindra allvarliga reaktioner, däribland behandling med antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider ska 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 behandlingen. På grund av risken för genotoxicitet ska kvinnliga patienter med reproduktiv potential rekommenderas att använda mycket effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen av bendamustin.

Manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen av bendamustin. Manliga patienter ska få råd om konservering av sperma före behandling med bendamustinhydroklorid, på grund av möjlig irreversibel infertilitet.

Extravasering

Vid extravasering ska administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas. Nålen ska avlägsnas efter en kort aspiration. Därefter ska det drabbade vävnadsområdet kylas ned. Armen ska 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 bendamustinhydroklorid kombineras med myelosuppressiva medel, kan effekten av bendamustinhydroklorid och/eller samtidigt administrerade läkemedel på benmärgen potentieras. All behandling som försämrar patientens funktionsstatus eller benmärgsfunktion kan öka toxiciteten hos bendamustinhydroklorid.

Kombination av bendamustinhydroklorid med 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 det risk för interaktion med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin, aciklovir och cimetidin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i 6 månader efter den sista dosen av bendamustin.

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

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om bendamustin utsöndras i bröstmjölk, därför är Bendamustine Fresenius Kabi kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning ska avbrytas under behandling med Bendamustine Fresenius Kabi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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 $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion UNS inklusive opportunistisk infektion (t ex. Herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni	Sepsis	Pneumoni, primär atypisk	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörlys-syndrom	Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloid leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni UNS, trombocytopeni, lymfopeni	Blödning, anemi, neutropeni	Pancytopeni	Benmärgssvikt	Hemolys	
Immunsystemet		Överkänslighet UNS		Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner	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 och angina pectoris, arytm	Perikardiell utgjutning, hjärtinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi	Förmaksflimmer
Bloodkär		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulations-svikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumonit, alveolär lungblödning

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastro-intestinal blödning	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudförändringar UNS, urtikaria		Erytem, dermatit, pruritus, makulopapulösa utslag, hyperhidros		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
Njurar och urinvägar						Njursvikt, Nefrogen diabetes insipidus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Lever och gallvägar						Leversvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrex	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multiorgan-svikt	
Undersökningar	Sänkt hemoglobin-nivå, förhöjd kreatinin- och ureanivå	Förhöjda ASAT-, ALAT-, AFOS- och bilirubinnivåer, hypokalemi				

UNS = utan närmare specifikation
 (*=i kombination med rituximab-behandling)

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Risken för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi är förhöjd hos patienter som behandlas med alkyliserande 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. Hälsa- 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 280 mg/m². Hjärthändelser 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 den maximalt tolererade dosen 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 kan i liten utsträckning avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, alkylerande medel, ATC-kod: L01AA09

Bendamustinhydroklorid är ett alkylerande 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 *in vitro*-studier på olika humana tumörcellinjer (bröstcancer, icke-småcellig och småcellig lungcancer, äggstockscancer och olika leukemier) och *in vivo* i olika experimentella tumörmodeller med tumörer från mus, råttor och människa (melanom, bröstcancer, sarkom, lymfom, leukemi och småcellig lungcancer).

Bendamustinhydroklorid visade en aktivitetsprofil i humana tumörcellinjer som skiljde sig från den hos andra alkylerande 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 antracykliner, alkylerande medel eller rituximab. Antalet utvärderade patienter är dock litet.

Kronisk lymfatisk leukemi

Indikationen för användning vid kronisk lymfatisk leukemi stöds av en 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-behandling) jämfördes med behandling med klorambucil (0,8 mg/kg dag 1 och 15, CLB-

behandling) 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 månader i BEN-gruppen och 8,3 månader i CLB-gruppen, $p < 0,0001$ 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-Hodgkins-lymfom

Indikationen för indolenta non-Hodgkins-lymfom baseras på två okontrollerade fas II-prövningar.

I den pivotala, prospektiva, öppna multicenterstudien fick 100 patienter med indolenta non-Hodgkins-lymfom 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 cancerläkemedel eller biologisk terapi. Medianantalet för tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Patienterna visade inget svar eller fick progress inom 6 månader efter rituximab-behandling. Dosen av BEN var 120 mg/m^2 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 än den andra studien med patienter med indolenta eller transformerade non-Hodgkins-lymfom av B-cellstyp som var refraktära mot rituximab i monoterapi eller kombinationsterapi. Patienterna visade inga svar eller fick progress inom 6 månader eller hade ogynnsam reaktion mot tidigare rituximab-behandling. Patienterna hade fått ett medianantal på 3 i tidigare kurer med cancerläkemedel eller biologisk terapi. Medianantalet för tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Den totala responsfrekvensen var 76 % med en medianduration för respons på 5 månader (29 veckor [95 % KI 22,1–43,1]).

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 fler dosreduktioner i BP-armen. Dosen var bendamustinhydroklorid 150 mg/m^2 intravenöst dag 1 och 2 eller melfalan 15 mg/m^2 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 månader i BP-gruppen [95 % KI 12–21] och 12 månader i MP-gruppen [95 % KI 10–14]) ($p = 0,0566$). 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). Tolerabiliteten i båda behandlingsarmarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för respektive läkemedel med signifikant fler dosreduktioner i BP-armen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Efter 30 minuters intravenös infusion var den centrala distributionsvolymen 19,3 l. Vid steady-state-förhållanden 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 kroppsytan 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-desmetyl-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 kroppsclarence 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 mutagen 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 i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 3 år

Pulvret ska beredas omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats.

Det färdigberedda koncentratet ska omedelbart spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Infusionsvätska, lösning

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

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen 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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning eller spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna injektionsflaskor av glas (typ 1) på 20 ml eller 50 ml med gummipropp av klorobutyl, förseglade med ett grönt eller blått snäpplock av aluminium.

20 ml injektionsflaskor innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid och finns i förpackningar med 1, 5, 10 eller 20 injektionsflaskor.

50 ml injektionsflaskor innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid och finns i förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska beredas med vatten för injektionsvätskor och spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och administreras sedan intravenöst. Aseptisk teknik ska användas.

1. Beredning

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

Bered varje injektionsflaska med Bendamustine Fresenius Kabi innehållande 100 mg bendamustinhydroklorid genom att tillsätta 40 ml vatten för injektionsvätskor och skaka.

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

2. Spädning

Så snart en klar lösning erhållits (vanligen efter 5–10 minuter), späds den totala rekommenderade dosen av Bendamustine Fresenius Kabi omedelbart med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för att erhålla en slutvolym på cirka 500 ml.

Bendamustine Fresenius Kabi får endast spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Ingen annan injektions-/infusionsvätska får användas.

3. Administrering

Lösningen administreras som intravenös infusion under 30–60 minuter.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32764

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.07.2016

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.3.2024