

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mustinal 2,5 mg/ml, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg bendamustiinihydrokloridia (bendamustiinihydrokloridimonohydraattina), joka vastaa 22,7 mg:aa bendamustiinia.

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg bendamustiinihydrokloridia (bendamustiinihydrokloridimonohydraattina), joka vastaa 90,8 mg:aa bendamustiinia.

Yksi millilitra välikonsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia, joka vastaa 2,3 mg:aa bendamustiinia, kun käyttöön valmistuksessa on noudatettu kohdan 6.6 ohjeita.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen, mikrokiteinen kuiva-aine

Laimennokset 0,2 mg/ml ja 0,6 mg/ml eivät edusta kaikkia kliinisessä käytössä tarvittavia laimennoksia.

Seuraavat tiedot on annettu tiedoksi esimerkkeinä:

- laimennoksen 0,2 mg/ml pH on 3,6–4,2 ja osmolaliteetti noin 220–290 mOsm/kg
- laimennoksen 0,6 mg/ml pH on 3,3–3,9 ja osmolaliteetti noin 200–280 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfomien hoitoon, kun tauti on edennyt rituksimabihoitoon tai rituksimabia sisältävän yhdistelmähoidon 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-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/m<sup>2</sup> bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 4 viikon välein korkeintaan 6 kertaa.

*Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten, rituksimabile resistenttien non-Hodgkin-lymfomien hoidossa*

120 mg/m<sup>2</sup> bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 3 viikon välein vähintään 6 kertaa.

### *Multippeli myelooma*

120–150 mg/m<sup>2</sup> bendamustinihydrokloridia päivinä 1 ja 2, 60 mg/m<sup>2</sup> prednisonia laskimoon tai suun kautta päivinä 1–4; toistetaan 4 viikon välein vähintään 3 kertaa.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan maksan toiminta on lievästi heikentynyt (seerumin bilirubiinipitoisuus < 20,5 µmol/l (< 1,2 mg/dl)). Jos potilaan maksan toiminta on keskivaikeasti heikentynyt (seerumin bilirubiinipitoisuus 20,5–51,3 µmol/l (1,2–3,0 mg/dl)), on suositeltavaa pienentää annosta 30 %.

Potilaista, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 µmol/l (> 3,0 mg/dl)), ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiininipuhdistuma on > 10 ml/min. Potilaista, joiden munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt, on rajallisesti kokemusta.

### *Pediatriset potilaat*

Bendamustinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Käytettävissä olevat tiedot ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi.

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttamistarpeesta iäkkäille potilaille ei ole näyttöä (ks. kohta 5.2).

### Antotapa

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

Infuusio pitää antaa syöpälääkkeiden käyttöön pätevytyneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Luuydintoiminnan heikentymiseen liittyy solunsalpaajahoidon aiheuttamien hematologisten haittojen lisääntymistä. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3,0 x 10E9/L (< 3000/mikrol) ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle < 75 x 10E9/L (< 75000/mikrol) (ks. kohta 4.3).

Hoito pitää lopettaa tai sitä tulee siirtää, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3,0 x 10E9/L (< 3000/mikrol) ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle < 75 x 10E9/L (< 75000/mikrol). Hoitoa voidaan jatkaa, kun valkosoluarvot ovat suurentuneet tasolle >4,0 x 10E9/L (> 4000/mikrol) ja trombosyytti-arvot tasolle > 100 x 10E9/L (> 100000/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 hoitojakson 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 pitää antaa kyseisen hoitojakson päivinä 1 ja 2.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, laimentamisesta ja antotavasta.

### Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu käyttöaiheesta ja hoitovasteesta (ks. myös kohta 5.1).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetyt
- Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 µmol/l (> 3,0 mg/dl))

- Ikterus
- Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot  $< 3,0 \times 10^9/L$  ( $< 3000/\text{mikrol}$ ) ja/tai trombosyyttiarvot  $< 75 \times 10^9/L$  ( $< 75000/\text{mikrol}$ ))
- 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 liittyy myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiiliarvoja pitää seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitajakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot  $> 4,0 \times 10^9/L$  ( $> 4000/\text{mikrol}$ ) ja/tai trombosyyttiarvot  $> 100 \times 10^9/L$  ( $> 100000/\text{mikrol}$ ).

##### *Infektiot*

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektiota kuten *Pneumocystis jirovecii*-mikrobin aiheuttama keuhkokuume, varicella zoster -virus ja sytomegalovirus. Bendamustiinihydrokloridihoidon voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa ( $< 600/\mu\text{l}$ ) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia ( $< 200/\mu\text{l}$ ) 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) infektiolle. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni ( $< 200/\mu\text{l}$ ), 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 infektion merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektiota.

##### *Hepatiitti B:n uudelleen puhkeaminen*

Hepatiitti B:n uudelleen puhkeamista on todettu potilailla, jotka ovat viruksen kroonisia kantajia ja joita on hoidettu bendamustiinihydrokloridilla. Joissakin tapauksissa seurauksena oli akuutti maksavaurio tai jopa kuolema. Ennen bendamustiinihydrokloridihoidon aloittamista pitää testata, onko potilaalla hepatiitti B -virus (HBV). Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoidon asiantuntijaa on konsultoitava ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on todettu positiivinen hepatiitti B -testi (mukaan lukien potilaat, joilla tauti on aktiivinen) sekä potilaille, joilla on todettu positiivinen HBV-infektio hoidon aikana. Hepatiitti B -virusta kantavia potilaita, joita hoidetaan bendamustiinihydrokloridilla, on seurattava tarkasti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta koko hoidon ajan sekä useiden kuukausien ajan hoidon loppumisen jälkeen (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, 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 tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. Jos ihoreaktioita kehittyi, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, Mustinal-hoito pitää keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyi vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoidon, pitää hoito lopettaa.

##### *Sydäntoiminnan häiriöt*

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

Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu sydäninfarktitaapauksia ja sydämen vajaatoimintaa, jotka ovat johtaneet kuolemaan. Potilaita, joilla on tai on ollut sydänsairaus, on tarkkailtava huolellisesti.

#### *Pahoinvointi, oksentelu*

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

#### *Tuumorilyysioireyhtymä*

Kliinisissä tutkimuksissa Mustinal-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hoitoon liittyntä tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä Mustinal-annoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia on harkittava ennen hoidon aloittamista. Tällaisia toimia ovat esimerkiksi riittävän nesteytyksen varmistaminen ja veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivis seuranta sekä hypourikemisten aineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttö. Bendamustiinin ja allopurinolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

#### *Anafylaksia*

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 pitää 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 pitää 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 Mustinal-valmistetta käytetään yhdessä myelosuppressiivisten aineiden kanssa, Mustinal-valmisteen ja/tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus luuydintoimintaan voi voimistua. Mikä tahansa hoito, joka heikentää potilaan toimintakykyä tai luuydintoimintaa, voi voimistaa Mustinal-valmisteen toksisuutta.

Mustinal-valmisteen 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 ja simetidiinin kanssa.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö bendamustiini rintamaitoon. Mustinal on näin ollen vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava Mustinal-hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sekä ennen Mustinal-hoitoa että hoidon aikana.

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Mustinal-hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää kehottaa välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita kuten ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli 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 bendamustiinihydrokloridista saadut tiedot.

Taulukko 1: Bendamustiinihydrokloridia saaneiden potilaiden haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD Opportunistiset infektiot (kuten vyöruusu, sytomegalovirus,		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonia	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	

	hepatiitti B)					
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kysta ja polyyppi)		Tuumorilyysi-oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia, NUD, trombosytopenia, lymfosytopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD		Anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, heitehuimaus		Uneliaisuus, äänen soinnittomuus	Dysgeusia, parestesia, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydäntoiminnan häiriöt kuten sydämentykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardiumeffuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruuansulatuskanavan verenvuoto	

Iho ja ihonalainen kudus		Hiustenlähtö, ihohäiriöt NUD, urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)*
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Mukosiitti, väsymys, kuume	Kipu, vilunväristykset, nestehukka, ruoka-haluttomuus			Monielinvaurio	
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-, ALAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				

\* = yhdistelmähoidossa rituksimabin kanssa

NUD = tarkemmin määrittelemätön

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Alkyloivilla lääkeaineilla (kuten bendamustiinilla) hoidetuilla potilailla myelodysplastisen oireyhtymän ja akuutin myeloosin leukemian riski on suurempi. Sekundaarimaligniteetti voi ilmetä useita vuosia kemoterapian lopettamisen jälkeen.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

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

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

### Vastatoimet

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. 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

#### Vaikutusmekanismi

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 ihmisolulinjoissa (rintasyöpä, ei-pienisolainen ja pienisolainen keuhkasyöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa *in vivo* -kasvainmalleissa hiiren, rotan ja ihmisen kasvaimilla (melanooma, rintasyöpä, sarkooma, lymfooma, leukemia ja pienisolainen keuhkasyöpä).

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 kohdistuva ristiresistenssiä. Tämä johtui ainakin osittain siitä, että DNA:han kohdistuva vaikutus on suhteellisen pitkäaikainen. Kliinissä tutkimuksissa osoitettiin myös, ettei bendamustiinin ja antrasykliinien, alkyloivien lääkeaineiden eikä rituksimabin kesken esiinny täydellistä ristiresistenssiä. Arvioitujen potilaiden määrä on kuitenkin pieni.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *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/m<sup>2</sup> 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). Kokonaisuolosuhteissa 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-lymfomien hoitoon perustuu kahteen kontrolloimattomaan vaiheen II tutkimukseen.

Prospektiiviseen avoimeen monikeskus-avaintutkimukseen 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 kuukauden kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli  $120 \text{ mg/m}^2$  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 kokonaisvasteprosentti oli 75 % (täydellinen vasteprosentti 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittainen vasteprosentti 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-solulymfomia, 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 kuukauden kuluessa hoidosta tai hoito oli aiheuttanut haittavaikutuksia. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteprosentti oli 76 % ja vasteen mediaanikesto 5 kk (29 viikkoa [95 prosentin 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 yhdistelmähoidoon (MP). Siedettävyyden oli kummassakin hoitoryhmässä kunkin lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen, ja BP-hoitoryhmässä annosta pienennettiin huomattavasti useammin. Annos oli  $150 \text{ mg/m}^2$  bendamustiinihydrokloridia laskimoon päivinä 1 ja 2 tai  $15 \text{ mg/m}^2$  melfalaania laskimoon päivänä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 hoitajaksoa ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitajaksoa.

BP-ryhmässä potilaiden mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli pidempi kuin MP-ryhmässä (15 kk BP-ryhmässä [95 prosentin lv 12–21] ja 12 kk MP-ryhmässä [95 prosentin lv 10–14],  $p = 0,0566$ ). Mediaaniaika 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). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkitsevästi useammin kuin MP-ryhmässä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### *Jakautuminen*

Kun 12 tutkimushenkilöä sai  $120 \text{ mg/m}^2$  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/m<sup>2</sup> 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 erittyä lähinnä poolisia metaboliitteja.

#### Heikentynyt maksan toiminta

Farmakokinetiikassa ei tapahtunut muutoksia potilailla, joilla oli 30–70 prosentin maksa-affisio ja joiden maksan toiminta oli lievästi heikentynyt (seerumin bilirubiinipitoisuus < 20,5 µmol/l (< 1,2 mg/dl)). C<sub>max</sub>-, t<sub>max</sub>-, AUC- ja t<sub>1/2B</sub>-arvot, jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät poikenneet merkitsevässä määrin maksa- ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden arvoista. Bendamustiinin AUC ja kokonaispuhdistuma korreloivat käänteisesti seerumin bilirubiinipitoisuuksien kanssa.

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Kun lääkkeen C<sub>max</sub>-, t<sub>max</sub>-, AUC- ja t<sub>1/2B</sub>-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 enintään 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiinin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Seuraavia hättävaihtokuvia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Koiran kudoksen histologisissa tutkimuksissa todettiin makroskooppisesti näkyvää limakalvojen verkkyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudoksenmuutoksia, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistiehyt- ja siementiehytmuutoksia ja eturauhasepiteelin atrofiaa ja nekroosia.

Eläintutkimukset osoittivat, että bendamustiini on alkiotoksinen 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

2 vuotta.

Kuiva-aine pitää saattaa käyttökuntoon välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti pitää laimentaa välittömästi 0,9-prosenttisella NaCl-liuoksella.

Säilyvyys avaamisen, käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius (laimennettu liuos) on osoitettu 3,5 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa sekä 2 päivän ajan 2–8 °C lämpötilassa polyeteenipussissa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä ole pidemmät kuin 24 tuntia 2–8 °C:een lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistetut 20 tai 50 millilitran injektiopullot, joissa klorobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

20 millilitran injektiopullot sisältävät 25 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 1, 5, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksiin.

50 millilitran injektiopullot sisältävät 100 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 1 ja 5 injektiopullon pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mustinal-valmistetta käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia. (Käytä hansikkaita ja suojavaatteita.) Kontaminoituneet kehon osat pitää huuhdella huolellisesti saippuavedellä, ja silmät pitää huuhdella fysiologisella suolaliuoksella. Mikäli mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuussyistä laminaarivirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökälvö. Raskaana olevat henkilöstön jäsenet eivät saa käsitellä solunsalpaajia.

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

### 1. Välikonsentraatin valmistaminen

Yhden Mustinal-injektiopullon sisältämä 25 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla.

Yhden Mustinal-injektiopullon sisältämä 100 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla.

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

**2. Laimentaminen**

Heti kun välikonsentraatista muodostuu kirkas liuos (yleensä 5–10 minuutin kuluttua), koko Mustinal-suositusannos laimennetaan välittömästi 0,9-prosenttisella NaCl-liuoksella noin 500 millilitran lopulliseen tilavuuteen.

Mustinal pitää aina laimentaa 0,9-prosenttisella 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**

Chemi SpA

Via dei Lavoratori 54

20092 Cinisello Balsamo (Milano)

Italia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33537

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.9.2018