

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 100 mg bendamustiinihydrokloridia.

1 ml välikonsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia, kun se on saatettu käyttökuuntoon kohdan 6.6 mukaisesti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe

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-lymfoomien hoitoon, kun tauti on edennyt rituksimabi- 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-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/kehon pinta-alan neliometri (m²) bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 4 viikon välein, korkeintaan 6 kertaa.

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten rituksimabille resistenttien non-Hodgkin-lymfoomien hoidossa

120 mg/kehon pinta-alan neliometri (m²) bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2; toistetaan 3 viikon välein, vähintään 6 kertaa.

Multippeli myelooma

120 – 150 mg/kehon pinta-alan neliometri (m²) bendamustiinihydrokloridia päivinä 1 ja 2, 60 mg/kehon pinta-alan neliometri (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 < 1,2 mg/dl). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus 1,2 – 3,0 mg/dl), on suositeltavaa pienentää annosta 30 %.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin bilirubiinipitoisuus > 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 kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

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

Ääkkäät potilaat

Annoksen muuttamistarpeesta ääkkäillä potilailla 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 < 3 000/mikrol ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle < 75 000/mikrol (ks. kohta 4.3).

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

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

Jos muita kuin hematologisia haittoja esiintyy, annosta tulee pienentää edeltävän hoitjakson 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 hoitjakson päivinä 1 ja 2.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys
- Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Vaikea luuydinsuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot < 3 000/mikrol ja/tai trombosyytti-arvot < 75 000/mikrol)
- Suuri leikkaus alle 30 päivän aikana ennen hoidon alkamista
- 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 > 4 000/mikrol ja/tai trombosyytti-arvot > 100 000/mikrol.

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektioita kuten Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttama keuhkokuume, varicella zoster-virus ja sytomegalovirus. Bendamustiinihydrokloridihoidon voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa (< 600/μl) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solu tuloksia (< 200/μl) vähintään 7 - 9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Lymfosytopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen on voimakkaampaa, kun bendamustiini on yhdistetty rituksimabin kanssa. Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen lymfopenian ja alhaisten CD4-positiivisten T-solujen aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektioille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni (< 200/μl), on harkittava Pneumocystis jirovecii -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen estohoitoa. Kaikkia potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektioiden merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektioita.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on esiintynyt bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen (HBV) kroonisia kantajia. Joissain tapauksissa uudelleenaktivoituminen on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan tai kuolemaan. Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bendamustiinihydrokloridihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B -hoidon asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoitoa aloitetaan hepatiitti B -potilailla (mukaan lukien potilailla, joilla sairaus on aktiivisessa vaiheessa) tai jos hepatiitti B todetaan hoidon aikana. Bendamustiinihydrokloridihoidon 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

Erlaisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Niitä ovat olleet mm. ihottuma, vaikeat ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia ja DRESS-reaktioita eli lääke-reaktioita, 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 kehittyy. 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 medac -hoito tulee keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoidon, hoito tulee lopettaa.

Sydänsairaus

Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana veren kaliumpitoisuutta tulee seurata tarkoin potilailla, joilla on sydänsairaus. Jos K⁺-pitoisuus on <3,5 mmol/l (< 3,5 mEq/l), potilaalle tulee antaa kaliumlisää, ja myös EKG-tutkimuksia on tehtävä. Kuolemaan johtavia sydäninfarkteja ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu bendamustiinihydrokloridihoidon aikana. Potilaat, joilla on samanaikainen tai aikaisemmin todettu sydänsairaus, tulee seurata huolellisesti.

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Bendamustiinihydrokloridihoidon kliinisten tutkimusten potilailla on ilmoitettu hoitoon liittyntä tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä bendamustiinihydrokloridiannoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia, kuten riittävää nesteytystä, veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivistä seuranta ja 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 nekrolyysyä.

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 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 ole altistettu uudelleen lääkkeelle.

Ehkäisy

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

Ekstravasaatio

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In-vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

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

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

Bendamustiinin metabolia tapahtuu sytokromi P450 (CYP) 1A2 -isoentsyymin välityksellä (ks. kohta 5.2). Bendamustiinilla saattaa siis olla yhteisvaikutuksia CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin, siprofloksasiinin, asiklovirinin tai simetidiinin kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja Bendamustine medacin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisissä tutkimuksissa bendamustiinihydrokloridi johti alkuioiden/sikiöiden kuolemaan ja oli teratogeeninen ja geenitoksinen (ks. kohta 5.3). Bendamustine medacia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Äidille tulee kertoa sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos Bendamustine medac -hoito on raskauden aikana ehdottoman välttämätöntä tai raskaus alkaa hoidon aikana, potilaalle tulee kertoa sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen vointiaan tulee seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Hedelmällisyys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä sekä ennen Bendamustine medac -hoitoa että hoidon aikana.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bendamustiini ihmisen rintamaitoon, näin ollen Bendamustine medac on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Rintaruokinta on lopetettava Bendamustine medac -hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bendamustiinihydrokloridihoidolla 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, mikäli heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Alla olevassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridihoidosta saadut tiedot.

MedDRA elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD, mukaan lukien opportunistiset infektiot (esim.		Pneumocystis jiroveci -mikrobin aiheuttama	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	

	herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		keuhkokuume			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tuumorilyysi-oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NUD, Thrombositopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD		Anafylaktiset ja anafylaktisyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, huimaus		Uneliaisuus, äänen soinnittomuus	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydäntoiminnan häiriöt kuten sydämen-tykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Pericardium-effuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisväriinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkierto - vajuus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Maksa ja sappi						Maksan toiminta-

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

NUD = tarkemmin määrittelemätön
(* = yhdistelmähoito rituksimabilla)

Tiettyjen haittavaikutusten tarkempi kuvaus

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 bendamustiinihydrokloridi-infusioita annettiin aina 3 viikon välein, suurin siedetty annos (maximum tolerated dose, MTD) oli 280 mg/m². CTC-luokan vaikeusasteen 2 sydäntapahtumia havaittiin. Niihin liittyi iskeemisiä EKG-muutoksia, ja niiden katsottiin olevan annosta rajoittavia.

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

Hoitotoimet

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

Bendamustiinihydrokloridi ja sen metaboliitit eliminoituvat vähäisessä määrin dialyysin aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus.

Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen ja sytosidinen vaikutus perustuu lähinnä ristsidosten muodostumiseen yksittäisten ja kaksinkertaisten DNA-säikeiden välille alkylaation vuoksi. Tämä häiritsee DNA-matriksin toimintaa sekä DNA:n synteesiä ja korjausta. Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen vaikutus on osoitettu useissa in vitro -tutkimuksissa eri ihmissolulinjoissa (rintasyöpä, ei-pienisolainen ja pienisolainen keuhkosityöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa in vivo -kasvaimalleissa hiiren, rotan ja ihmisen kasvaimilla (melanooma, rintasyöpä, sarkooma, lymfooma, leukemia ja pienisolainen keuhkosityöpä).

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen syöpäsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen syöpäsolulinjoissa, joissa oli erilaisia resistenssimekanismia, 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 klorambusiliin. 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). Kokonaiselinajassa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (mediaania ei saavutettu). Remission mediaanikesto oli BEN-ryhmässä 19 kk ja CLB-ryhmässä 6 kk ($p < 0,0001$). Kummankaan hoitoryhmän turvallisuusarvioinneissa ei havaittu luonteeltaan tai esiintymistiheydeltään odottamattomia haittavaikutuksia. BEN-annosta pienennettiin 34 prosentilla potilaista. BEN-hoito lopetettiin allergisten reaktioiden vuoksi 3,9 prosentilla potilaista.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma

Valmisteen käyttö hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon perustuu kahteen kontrolloimattomaan vaiheen II tutkimukseen. Prospektiiviseen avoimeen monikeskusavaintutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma oli uusiutunut rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia (BEN) 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 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitajaksoa. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto 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-solulymfoomia, jotka olivat uusiutuneet rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta tai eivät olleet reagoineet näihin hoitoihin. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tauti oli edennyt 6 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 kuukautta (29 viikkoa [95 % luottamusväli (lv) 22,1-43,1 viikkoa]).

Multipple myelooma

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin 131 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt multipple myelooma (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III).

Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoidoon (MP). 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 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 % lv 12-21] ja 12 kk MP-ryhmässä [95 % lv 10-14], $p = 0,0566$).

Mediaaniaika ennen hoidon epäonnistumista oli BP-hoitoryhmässä 14 kuukautta ja MP-hoitoryhmässä 9 kuukautta. Remissiovaiheen mediaanikesto oli BP-ryhmässä 18 kuukautta ja MP-ryhmässä 12 kuukautta. Kokonaiselinajassa ei ollut merkittävää eroa (35 kk BP-ryhmässä ja 33 kk MP-ryhmässä). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkittävästi useammin kuin MP-ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/m² lääkettä 30 minuuttia kestäneenä laskimoinfuusiona, eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2B}$ 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 sytokromin P450 (CYP) 1A2-isoentsyymivälitteisen maksametabolian kautta. Myös bendamustiinin konjugoituminen glutationin kanssa on oleellinen metaboliareitti.

Bendamustiini ei estä CYP 1A4-, CYP 2C9/10-, CYP 2D6-, CYP 2E1 eikä CYP 3A4-entsyymien toimintaa in vitro.

Eliminaatio

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/ kehon pinta-alan neliometri (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 erittyy lähinnä polaarisia metaboliitteja.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kun lääkkeen C_{max} -, t_{max} -, AUC- ja $t_{1/2B}$ -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 haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Koiran kudoksen histologisissa tutkimuksissa todettiin makroskooppisesti näkyvää limakalvojen verekkyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudoksenmuutoksia, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistubulus- ja sientiehytymämuutoksia 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 naarashiirille 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

3 vuotta

Infusioneste, liuos

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3,5 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa/60 % suhteellisessa ilmastokosteudessa ja 2 päivän ajan 2 - 8 °C lämpötilassa polyeteenipusseissa.

Mikrobiologisesti kannalta liuos pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta (jne.) ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 25 ml injektiopullo, jossa bromobutyylimuuttolppa ja alumiininen repäisykorkki.

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 50 ml injektiopullo, jossa bromobutyylimuuttolppa ja alumiininen repäisykorkki.

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

50 ml 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

Bendamustiinihydrokloridia käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia. (Käytä käsineitä ja suojavaatteita!) Kontaminoituneet iho- ja limakalvoalueet tulee huuhdella huolellisesti saippualla ja vedellä, ja silmät tulee huuhdella fysiologisella keittosuolaliuoksella. Mikäli mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuusyistä

laminaarisvirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökalvo. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä sytostaatteja.

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

1. Välikonsentraatin valmistaminen

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Yhden Bendamustine medac injektiopullon sisältämä 25 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä ja ravistelemalla.

Yhden Bendamustine medac injektiopullon sisältämä 100 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 40 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä ja ravistelemalla.

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

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

Bendamustine medac 2,5 mg/ml pitää laimentaa 0,9 % NaCl-liuoksella. Mitään muuta injektioneestettä ei saa käyttää.

3. Antotapa

Liuos annetaan 30 – 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32429

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.08.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.05.2018