

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levact 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.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia, kun käyttöön valmistuksessa on noudatettu kohdan 6.6 ohjeita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen, mikrokiteinen kuiva-aine

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 rituksimabihoidon tai rituksimabia sisältävän yhdistelmähoidon aikana tai 6 kk kuluessa sen jälkeen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

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

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

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

Multippleli 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 µmol/l [$< 1,2$ mg/dl]). Jos potilaalla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus 20,5–51,3 µmol/l [1,2–3,0 mg/dl]), on suositeltavaa pienentää annosta 30 %.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin bilirubiinipitoisuus $> 51,3 \mu\text{mol/l}$ [$> 3,0 \text{ mg/dl}$]) sairastavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on $> 10 \text{ ml/min}$. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

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

Infuusio tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön pätevytyneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Heikentyneen luuydintoiminnan yhteydessä solunsalpaajahoidon aiheuttama hematologinen toksisuus lisääntyy. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos valkosoluarvot laskevat tasolle $< 3,0 \times 10^9/\text{l}$ ($< 3\,000/\text{mikrol}$) ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle $< 75 \times 10^9/\text{l}$ ($< 75\,000/\text{mikrol}$) (ks. kohta 4.3).

Hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää, jos valkosoluarvot laskevat tasolle $< 3,0 \times 10^9/\text{l}$ ($< 3\,000/\text{mikrol}$) ja/tai trombosyytti-arvot laskevat tasolle $< 75 \times 10^9/\text{l}$ ($< 75\,000/\text{mikrol}$). Hoitoa voidaan jatkaa, kun valkosoluarvot ovat nousseet tasolle $> 4,0 \times 10^9/\text{l}$ ($> 4\,000/\text{mikrol}$) ja trombosyytti-arvot tasolle $> 100 \times 10^9/\text{l}$ ($> 100\,000/\text{mikrol}$).

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

Jos muita kuin hematologista 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 annos tulee antaa kyseisen hoitojakson päivinä 1 ja 2.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys

Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus $> 51,3 \mu\text{mol/l}$ ($> 3,0 \text{ mg/dl}$))

Ikterus

Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot $< 3,0 \times 10^9/\text{L}$ ($< 3\,000/\text{mikrol}$) ja/tai trombosyytti-arvot $< 75 \times 10^9/\text{L}$ ($< 75\,000/\text{mikrol}$))

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 liittyy myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiiliarvoja tulee seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitojakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa

olla seuraavat: valkosoluarvot $>4,0 \times 10^9/L$ ($> 4\ 000/\text{mikrol}$) ja/tai trombosyyttiarvot $>100 \times 10^9/L$ ($> 100\ 000/\text{mikrol}$).

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektoita, mukaan lukien bakteeriperäisiä (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektoita kuten *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttama keuhkokuume, varicella zoster -virus ja sytomegalovirus.

Bendamustiinihydrokloridihoido voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfositopeniaa ($<600/\mu\text{l}$) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solujen tuloja ($<200/\mu\text{l}$) vähintään 7-9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Lymfositopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen on voimakkaampaa, kun bendamustiini on yhdistetty rituksimabin kanssa. Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen lymfopenian ja alhaisten CD4-positiivisten T-solujen aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektoille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni ($< 200/\mu\text{l}$), 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 infektioiden merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektoita.

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

Erilaisia 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 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, Levact-hoito tulee keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyi vaikea ihoreaktio, jonka epäillä olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoidon, hoito tulee lopettaa.

Sydäntoiminnan häiriöt

Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana veren kaliumpitoisuutta tulee seurata tarkoin potilailla joilla on sydänsairaus. Jos K^+ -pitoisuus on $<3,5 \text{ mmol/l}$ ($< 3,5 \text{ mEq/l}$), 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

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

Anafylaksi

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

Potilaita, joilla esiintyi asteen 3 tai sitä vaikeampia allergistyyppisiä reaktioita, ei yleensä altistettu uudelleen lääkkeelle.

Ehkäisy

Bendamustiinihydrokloridi on teratogeeninen ja mutageeninen.

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

Ekstravasaatio

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levactin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa bendamustiinihydrokloridi johti alkuioiden/sikiöiden kuolemaan ja oli teratogeeninen ja geenitoksinen (ks. kohta 5.3). Levactia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Äidille tulee kertoa sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos Levact-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

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

Levact-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 Levact-hoito saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levact-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Levact-hoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee 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 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)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD mukaan lukien opportunistiset infektiot (herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -mikrobin aiheuttama keuhko-kuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tuumorilyysioireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja immunokudos	Leukopenia NUD, trombosytopenia Lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD		Anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset 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 sydämentykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardium effuusio sydäninfarkti sydämen vajaatoiminta		Takykardia,	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhko-fibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimestö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, ihohäiriö NUD, urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, -DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt	Mukosiitti, väsymys, kuume	Kipu, vilunväristykset, nestehukka, ruokahaluttomuus			Monielinvaurio	
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-, ALAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta

NUD = tarkemmin määrittelemätön
 (*=yhdistelmähoito rituksimabin kanssa)

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

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

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

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

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

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

Hoitotoimet

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hematologisia hättävähäikutuksia 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 lääkkeaineet, ATC-koodi: L01AA09

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus. Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen ja sytotoksinen vaikutus perustuu lähinnä ristisidosten muodostumiseen yksittäisten ja kaksinkertaisten DNA-säikeiden välille alkylaation vuoksi. Tämä häiritsee DNA-matriksin toimintaa ja DNA:n synteesiä ja korjausta.

Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen vaikutus on osoitettu useissa *in vitro* -tutkimuksissa eri ihmissolulinjoissa (rintasyöpä, ei-pienisolainen ja pienisolainen keuhkasyöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa *in vivo* -kasvaimallisissa 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 resistenssi-mekanismeja, 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 lääkkeaineiden 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 mediaanilainaika 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 merkitsevää eroa (mediaania ei saavutettu). Remission mediaanikesto oli BEN-ryhmässä 19 kk ja CLB-ryhmässä 6 kk ($p < 0,0001$). Kummankaan hoitoryhmän turvallisuusarvioinneissa ei havaittu luonteeltaan tai esiintymistiheydeltään odottamattomia haittavaikutuksia. BEN-annosta pienennettiin 34 prosentilla potilaista. BEN-hoito lopetettiin allergisten reaktioiden vuoksi 3,9 prosentilla potilaista.

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma

Valmisteen käyttö hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon perustuu kahteen kontrolloimattomaan vaiheen II tutkimukseen. Prospektiiviseen avoimeen monikeskusavaintutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma oli uusiutunut rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta tai tauti oli edennyt 6 kk kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitajaksoa. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitajaksoa). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan kokonaisvasteosuus oli 75 % (täydellinen vasteosuus 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittainen vasteosuus 58 %). Remission mediaanikesto oli 40 viikkoa. Tätä annosta ja antoaikataulua käytettäessä bendamustiinihydrokloridihoito oli yleisesti ottaen hyvin siedettyä.

Käsitystä bendamustiinin eduista tässä käyttöaiheessa tukevat myös toisen prospektiivisen, avoimen, 77 potilasta kattaneen monikeskustutkimuksen tulokset. Potilaspopulaatio oli toista tutkimusta heterogeenisempi, ja sen potilailla oli hidaskasvuisia tai transformoituneita non-Hodgkin-B-solulymfoomia, jotka olivat uusiutuneet rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta tai eivät olleet reagoineet näihin hoitoihin. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tauti oli edennyt 6 kk kuluessa hoidosta tai hoito oli aiheuttanut haittavaikutuksia. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteosuus oli 76 % ja vasteen mediaanikesto 5 kk (29 viikkoa [95 % luottamusväli (lv) 22,1–43,1 viikkoa]).

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 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 hoitajaksoa ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitajaksoa. BP-ryhmässä potilaiden mediaanineliaika 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], $p = 0,0566$). Mediaanikaika 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 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 $t_{1/2\beta}$ oli 28,2 minuuttia.

30 minuuttia kestäneen laskimoinfuusion jälkeen sentraalinen jakautumistilavuus oli 19,3 l. Vakaassa tilassa laskimoon annetun bolusinjektion jälkeinen jakautumistilavuus oli 15,8–20,5 l.

Yli 95 % lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin (lähinnä albumiiniin).

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikassa ei tapahtunut muutoksia potilailla, joilla oli 30–70 prosentin maksa-affisio ja lievä maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus <20,5 µmol/l (<1,2 mg/dl)). C_{\max} -, t_{\max} -, AUC- ja $t_{1/2\beta}$ -arvot, jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät poikenneet merkittävässä määrin maksa- ja munuais-toiminnaltaan 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 merkittävässä 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 havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä todettiin eläimillä, joiden altistustasot vastasivat kliinistä altistusta, ja niillä saattaa olla merkitystä kliinisen käytön kannalta. Koiran kudoksen histologisissa tutkimuksissa todettiin makroskooppisesti näkyvää limakalvojen verkkyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudosismuutoksia, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistubulus- ja siementiehytymuutoksia 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 Kesto aika

3 vuotta.

Kuiva-aine tulee sekoittaa käyttövalmiiksi välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

Käyttövalmis konsentraatti tulee laimentaa välittömästi 0,9 % NaCl-liuoksella.

Infuusioneste, liuos

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

Mikrobiologiselta kannalta liuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiin konsentraatin ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 25/26 ml tai 60 ml injektiopullo, jossa kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

25/26 ml:n injektiopullot sisältävät 25 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 5, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksiin.

60 ml:n injektiopullot sisältävät 100 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 5 injektiopullon pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levact-valmistetta käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia. (Käytä hansikkaita ja suojavaatteita.) Kontaminoituneet iho- ja limakalvoalueet tulee huuhdella huolellisesti saippuavedellä, ja silmät tulee huuhdella fysiologisella suolaliuoksella. Mikäli mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuussyistä laminaarivirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökälvö. Raskaana oleva henkilöstö ei 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

Yksi 25/26 ml Levact-injektiopullon sisältämä 25 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ja ravistelemalla;

Yksi 60 ml Levact-injektiopullon sisältämä 100 mg bendamustiinihydrokloridia liuotetaan lisäämällä siihen 40 ml injektionesteisiin 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 Levact-suositusannos laimennetaan välittömästi 0,9 % NaCl-liuoksella noin 500 ml lopulliseen tilavuuteen. Levact tulee aina laimentaa 0,9 % NaCl-liuoksella. Mitään muuta injektio-/infuusionestettä 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

Astellas Pharma GmbH
Ridlerstrasse 57
D-80339 München

Edustaja Suomessa

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24127

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2018