

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg bendamustiiinihydrokloridia.

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg bendamustiiinihydrokloridia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku

pH: 2,5–3,5

Osmolaalisuus: 200–320 mOsmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon

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

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

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

Multipple myelooma

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on > 10 ml/min (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

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

Äkkäät potilaat

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

Antotapa

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

Infuusio on annettava syöpälääkkeiden käyttöön pätevyityneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

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

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

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

Jos muita kuin hematologisia haittoja esiintyy, annosta tulee pienentää edeltävän hoitojakson pahimpien CTC-vaikusasteluokkien 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 hoitojakson päivinä 1 ja 2.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys

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

Ikterus

Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot $< 3 \times 10^9/l$ [$< 3\,000$ /mikrol] tai trombosyytti-arvot $< 75 \times 10^9/l$ [$< 75\,000$ /mikrol]).

Suuri leikkaus hoidon alkamista edeltävien 30 päivän aikana

Infektiot, etenkin jos niihin liittyy leukosytopeniaa

Keltakuumeroketus

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 hoitojakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot $> 4 \times 10^9/l$ ($> 4\,000$ /mikrol) tai trombosyytti-arvot $> 10 \times 10^9/l$ ($> 100\,000$ /mikrol).

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on ilmennyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita, mukaan lukien opportunistisia bakteeri- (sepsis, keuhkokuume) ja opportunistisia infektioita kuten *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttama keuhkokuume sekä *Varicella zoster*- ja sytomegaloviruksen aiheuttamia infektioita. Bendamustiinihydrokloridihoido saattaa aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa (< 600 /mikrol) ja CD4-positiivisten T-solujen (T-auttajasolujen) määrän vähenemistä (< 200 /mikrol) ainakin 7–9 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Lymfosytopenia ja CD4-positiivisten T-solujen kato ovat voimakkaampia, kun bendamustiini yhdistetään rituksimabiiniin. Potilaat, joilla on lymfopenia ja vähäinen määrä CD4-positiivisia T-soluja bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen, ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektioille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni ($< 200/\mu l$), *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen estohoitoa pitää harkita. Potilaita pitää tarkkailla hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektioiden merkeistä, myös

kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos havaitaan (opportunistisen) infektion merkkejä.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

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

Maksasairauksien ja hepatiitti B -hoidon asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoitoa aloitetaan potilaille, jotka ovat HBV-positiivisia (mukaan lukien potilailla, joilla on sairaus aktiivisessa vaiheessa) tai joiden HBV-testitulos muuttuu positiiviseksi hoidon aikana.

Bendamustiinihydrokloridihoidoa 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, vaikea-asteiset ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Lääkkeen määräävän lääkärin pitää kertoa potilaille tällaisten reaktioiden oireista ja löydöksistä ja kehottaa potilaita hakeutumaan heti lääkäriin, jos heille kehittyy tällaisia oireita. Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinihydrokloridia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. Jos ihoreaktioita kehittyi, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, Bendamustine Fresenius Kabi -hoito pitää keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoidon, hoito pitää lopettaa.

Sydänsairaudet

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

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

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Bendamustiinihoidon kliinisten tutkimusten potilailla on ilmoitettu hoitoon liittynyttä tuumorilyysioireyhtymää (TLS). Se alkaa yleensä 48 tunnin kuluessa ensimmäisestä bendamustiiniannoksesta ja voi hoitamattomana johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan. Ennaltaehkäiseviä toimia, kuten riittävää nesteytystä, veren kemian (etenkin kalium- ja virtsahappoarvojen) tiivistä seurantaa sekä veren virtsahappoa vähentävien lääkeaineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttöä on harkittava ennen hoidon aloittamista. Bendamustiinin ja allopurinolin

samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista 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 valmisteiden antaminen tulee keskeyttää välittömästi. Neula poistetaan lyhyen aspiroinnin jälkeen, ja ekstravasaatioaluetta jäädytetään. Käsivarsi nostetaan kohoasentoon. Muista hoidoista (esim. kortikosteroidit) ei ole selkeää hyötyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy/hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää sekä ennen Bendamustine Fresenius Kabi -hoitoa että hoidon aikana.

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

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bendamustiinihydrokloridilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää kehottaa välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita, kuten ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridihoidosta saadut tiedot.

Taulukko 1: Bendamustiinihydrokloridilla hoidetuilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset.

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 NOS*, Mukaan lukien Opportunistiset infektiot (mukaan lukien herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		<i>Pneumocystis jirovecii</i> -mikrobin aiheuttama keuhkokuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tuumorilyysioireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NOS*, trombositopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NOS*		Anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	

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)
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, heitehuimaus		Uneliaisuus, äänen täyskäheys (afonia)	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydän-toiminnan häiriöt, kuten sydämentykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardiumef fuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	

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)
Iho ja ihonalainen kudokset		Hiustenlähtö, ihohäiriö NOS*, nokkosihottuma		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Mukosiitti, väsymys, kuume	Kipu, vilunväristykset, nestehukka, ruokahaluttomuus			Monielinvaurio	
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-, ALAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				

NOS = tarkemmin määrittelemätön

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Hoitotoimet

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

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus.

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

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen kasvainsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen kasvainsolulinjoissa, joissa oli erilaisia resistenssimekanismeja, havaittiin vain hyvin vähän tai ei lainkaan vaikuttavaan aineeseen kohdistuvaa ristiresistenssiä. Tämä johtui ainakin osittain siitä, että DNA:han kohdistuva vaikutus on suhteellisen pitkäaikainen. Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin myös, ettei bendamustiinin ja antrasykliinien,

alkyloivien lääkeaineiden eikä rituksimabin kesken esiinny täydellistä risti-resistenssiä. Arvioitujen potilaiden määrä on kuitenkin pieni.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Valmisteen käyttö kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon perustuu yhteen avoimeen tutkimukseen, jossa bendamustiniä 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 bendamustinihydrokloridia (100 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2; BEN-hoito) verrattiin klorambusiilihoitoon (0,8 mg/kg päivinä 1 ja 15; CLB-hoito). Molempia hoitoja annettiin 6 hoitajakson ajan. Potilaille annettiin allopurinolia tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

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

Hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma

Valmisteen käyttö hidaskasvuisten non-Hodgkin-lymfoomien hoitoon perustuu kahteen kontrolloimattomaan vaiheen II tutkimukseen.

Keskeiseen prospektiiviseen avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma ei reagoanut rituksimabimonoterapiaan tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon. Näille potilaille annettiin bendamustinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkehoitojen tai biologisten hoitajaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta tai tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa hoidosta. Bendamustinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitosykliä. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitosykliä). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan kokonaisvasteprosentti oli 75 % (täydellisen vasteen prosenttiluku 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittaisen vasteen prosenttiluku 58 %). Remission mediaanikesto oli 40 viikkoa. Tätä annosta ja antoaikataulua käytettäessä bendamustinihydrokloridihoito oli yleisesti ottaen hyvin siedettyä.

Käsitystä bendamustiniin eduista tässä käyttöaiheessa tukevat myös toisen prospektiivisen, avoimen, 77 potilasta kattaneen monikeskustutkimuksen tulokset. Potilaspopulaatio oli toista tutkimusta heterogeenisempi, ja sen potilailla oli hidaskasvuisia tai transformoituneita non-Hodgkin-B-solulymfoomia, jotka eivät reagoineet rituksimabimonoterapiaan tai rituksimabia sisältäneeseen yhdistelmähoitoon. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa hoidosta tai hoito oli aiheuttanut haittavaikutuksia. Aiempien syöpälääkehoitojen tai biologisten hoitajaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteprosentti oli 76 % ja vasteen mediaanikesto 5 kuukautta (29 viikkoa [95 % luottamusväli (lv) 22,1–43,1]).

Multipeli myelooma

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

Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon (MP). Kantasolusiirtokelpoisuudella ja spesifisillä samanaikaisilla sairauksilla ei ollut merkitystä tutkimukseenoton kannalta. Annos oli 150 mg/m² bendamustiinihydrokloridia laskimoon päivinä 1 ja 2 tai 15 mg/m² melfalaania laskimoon päivänä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 hoitosykliä ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitosykliä.

BP-ryhmässä potilaiden mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli pidempi kuin MP-ryhmässä (15 kuukautta BP-ryhmässä [95 % lv 12–21] ja 12 kuukautta MP-ryhmässä [95 % lv 10–14], $p = 0,0566$). Mediaaniaika ennen hoidon epäonnistumista oli BP-hoitoryhmässä 14 kuukautta ja MP-hoitoryhmässä 9 kuukautta. Remissiovaiheen kesto oli BP-ryhmässä 18 kuukautta ja MP-ryhmässä 12 kuukautta. Kokonaiselinajassa ei ollut merkitsevää eroa (35 kuukautta BP-ryhmässä ja 33 kuukautta MP-ryhmässä). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkevalmisteiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkitsevästi useammin kuin MP-ryhmässä.

5.2 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 puhdistumareitti. N-desmetyylibendamustiini ja gammahydroksibendamustiini muodostuvat sytokromi P450:n CYP1A2-isoentsyymivälitteisen maksametabolian kautta. Myös bendamustiinin konjugoituminen glutationin kanssa on tärkeä metaboliareitti.

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

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät tutkittavat

Farmakokinetikan tutkimuksiin otettiin enintään 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiinin farmakokinetikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Eläintutkimukset osoittivat, että bendamustiini on alkiotoksinen ja teratogeeninen.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 3 vuotta.

Kuiva-aine pitää saattaa käyttökuntoon välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

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

Infuusioneste, liuos

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

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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

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

1. Käyttökuntoon saattaminen

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

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

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

2. Laimentaminen

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

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

3. Antotapa

Liuos annetaan 30–60 min kestäväenä infusiona laskimoon.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32764

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.07.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.03.2019