

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 yhdistelmähoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa sen jälkeen.

Multipplein 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.

Multipple 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 kreatiiniinipuhdistuma 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.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamistarpeesta iäkkäillä 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 hoitojakson pahimpien CTC-vaikeusasteluokkien mukaisesti. Jos toksisuus on CTC-luokituksen astetta 3, on suositeltavaa pienentää annosta 50 %. Jos toksisuus on CTC-luokituksen astetta 4, suositellaan hoidon keskeyttämistä.

Jos potilaan annosta pienennetään, yksilöllisesti laskettu pienennetty annos tulee antaa kyseisen hoitojakson päivinä 1 ja 2.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden 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 veri- ja trombosyytti-arvojen 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 varoitimet

Myelosuppressio

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä voi esiintyä myelosuppressiota. Jos hoitoon liittyy myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiilarvoja 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. Progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) tapauksia, joista jotkin ovat johtaneet kuolemaan, on raportoitu bendamustiinin käytön jälkeen pääasiassa silloin, kun samanaikaisesti on käytetty rituksimabia tai obinututsumabia. Bendamustiinihydrokloridihoido 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 infektiosta, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektioita.

PML:n mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos potilaalla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä merkkejä tai oireita. Jos PML:ää epäillään, potilaalle on tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, ja hoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen 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. 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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Ei-melanoomatyypisten ihosyöpien (tyvisolusyövän ja levyepiteelisyövän) riskin suurenemista on todettu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet bendamustiinia sisältäviä hoitoja. Ihon säännöllistä tarkastusta suositellaan kaikille potilaille ja etenkin niille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

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 nekrolyysiä.

Anafylaksia

Bendamustiinihydrokloridin aiheuttamia infuusioreaktioita on esiintynyt yleisesti kliinisissä tutkimuksissa. Oireet ovat yleensä lieviä, ja niitä ovat esimerkiksi kuume, vilunväreet, kutina ja ihottuma. Harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt vaikeita anafylaktisia ja anafylaktistyyppisiä reaktioita. Potilailta 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, asikloviirin 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 alkioiden/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, erittyykö 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, trombosytopenia), 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	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD, mukaan lukien opportunistiset infektiot (esim. herpes zoster, sytomegalovirus, hepatiitti B)		Pneumocystis jiroveci -mikrobin aiheuttama keuhkokuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Tuumorilyysi-oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NUD, Thrombosytopenia, 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	Pericardium-effuusio,		Takykardia	Eteisväriinä

		kuten sydämen-tykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta			
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkierto - vajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhko-fibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö
Iho ja ihonalainen kudokset		Hiustenlähtö, ihohäiriö NUD, urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, liikkahikoilu		Stevens-Johsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS-reaktio (lääkerekatio, 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	Hemoglobiini-arvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-,ALAT-, AFOS- ja bilirubiini-arvojen suureneminen, hypokalemia				
-------------	--	---	--	--	--	--

NUD = tarkemmin määrittelemätön
 (* = yhdistelmähoito rituksimabilla)

Tiettyjen haittavaikutusten tarkempi kuvaus

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu vahingossa tapahtuneen ekstrasvaskulaarisen 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 vastaläkettä ei ole. Hematologisia haittavaikutuksia voidaan hoitaa tehokkaasti luuydinsiirrolla tai antamalla potilaalle trombosyyttejä, punasolutiivistettä tai veren kasvutekijöitä.

Bendamustiinihydrokloridi ja sen metaboliitit eliminoituvat vähäisessä määrin dialyysin aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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-pienisoluinainen ja pienisoluinainen keuhkosityöpä, munasarjasyöpä ja eri leukemiat) ja kokeellisissa in vivo -kasvaimalleissa hiiren, rotan ja ihmisen kasvaimilla (melanooma, rintasyöpä, sarkooma, lymfooma, leukemia ja pienisoluinainen keuhkosityöpä).

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen syöpäsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen syöpäsolulinjoissa, joissa oli erilaisia resistenssimekanismeja, havaittiin vain hyvin vähän tai ei lainkaan vaikuttavaan aineeseen kohdistuvaa ristiresistenssiä. Tämä johtui ainakin osittain siitä, että DNA:han kohdistuva vaikutus on suhteellisen pitkäaikainen. Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin myös, ettei bendamustiinin ja antrasykliinien, alkyloivien lääkeaineiden eikä rituksimabin kesken esiinny täydellistä ristiresistenssiä. Arvioitujen potilaiden määrä on kuitenkin pieni.

Krooninen lymfaattinen leukemia

Valmisteen käyttö kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon perustuu yhteen avoimeen tutkimukseen, jossa bendamustiinia verrattiin klorambusiiliin. Tähän prospektiiviseen, satunnaistettuun monikeskustutkimukseen otettiin 319 aiemmin hoitamattomaa potilasta, joilla oli hoitoa vaativa krooninen lymfaattinen leukemia (Binet'n aste B tai C). Ensisijaishoitona annettua bendamustiinihydrokloridia (100 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2; BEN-hoito) verrattiin klorambusiilihoitoon (0,8 mg/kg päivinä 1 ja 15; CLB-hoito). Molempia hoitoja annettiin 6 hoitajakson ajan. Potilaille annettiin allopurinolia tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

BEN-ryhmässä potilaiden mediaaninelinaika 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]).

Multippeli myelooma

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin 131 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt multippeli myelooma (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III). Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon (MP). 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 hoitojaksoa ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitojaksoa.

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 merkitsevää eroa (35 kk BP-ryhmässä ja 33 kk MP-ryhmässä). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP -ryhmässä annosta pienennettiin merkitsevästi useammin kuin MP-ryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/m² lääkettä 30 minuuttia kestäneenä laskimoinfuusiona, eliminaation puoliintumisaika t_{1/2β} 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. Sapteen erittyi 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_{1/2β} -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 $t_{1/2\beta}$ -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 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 lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

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

Eläintutkimukset osoittivat, että bendamustiini on alkio toksinen 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 Kestoaika

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 ilmankosteudessa ja 2 päivän ajan 2 - 8 °C lämpötilassa polyeteenipusseissa.

Mikrobiologiselta 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)

Tyypin I ruskeasta lasista valmistettu 25 ml injektiopullo, jossa bromobutyylimuuttoluola ja alumiininen repäisykorkki.

Tyypin I ruskeasta lasista valmistettu 50 ml injektiopullo, jossa bromobutyylimuuttoluola 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 pakkauskojoja 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 turvallisuussyistä laminaarisvirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökäyttökalvo. Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä sytostaatteja.

Kuiva-aine valmistetaan välikonsentraatiksi liuottamalla 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

05.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

En injektionsflaska innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Indolenta non-Hodgkin-lymfom som monoterapi hos patienter, som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.

Förstahandsbehandling av multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomib-innehållande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Monoterapi vid kronisk lymfatisk leukemi

Bendamustinhydroklorid 100 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2; var 4:e vecka upp till 6 gånger.

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

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

Multipelt myelom

Bendamustinhydroklorid 120-150 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2, prednison 60 mg/m² kroppsytta intravenöst eller peroralt dag 1 till 4; var 4:e vecka minst 3 gånger.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin <20,5 mikromol/l). En dossänkning med 30 % rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin 20,5-51,3 mikromol/l).

Det finns inte några tillgängliga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubinvärden på >51,3 mikromol/l) (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance på > 10 ml/min. Erfarenhet från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsad.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bendamustinhydroklorid för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig data är inte tillräcklig för att göra en rekommendation om dosering.

Äldre patienter

Det finns inga belegg för att dosjustering är nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

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

Infusionen måste administreras under överinseende av en läkare med lämpliga kvalifikationer och erfarenhet av användning av kemoterapeutika.

Nedsatt benmärgsfunktion är relaterad till ökad hematologisk toxicitet orsakad av kemoterapi. Behandling ska inte påbörjas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till <3 x 10⁹/l respektive <75 x 10⁹/l (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska upphöra eller uppskjutas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till <3 x 10⁹/l respektive <75 x 10⁹/l. Behandlingen kan fortsätta när antalet leukocyter har ökat till >4 x 10⁹/l och antalet trombocyter till >100 x 10⁹/l.

Antalet leukocyter och trombocyter är lägst efter 14-20 dagar med återhämtning efter 3-5 veckor. Under behandlingsfria intervall rekommenderas noggrann kontroll av blodstatus (se avsnitt 4.4).

Vid icke-hematologisk toxicitet måste dossänkningar baseras på de sämsta CTC-graderna under föregående cykel. En dossänkning med 50 % rekommenderas vid toxicitet av CTC grad 3. Behandlingsavbrott rekommenderas vid toxicitet av CTC grad 4.

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

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Under amning
- Svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin >51,3 mikromol/l)
- Ikterus
- Svår benmärgssuppression och kraftigt förändrad blodstatus (antalet leukocyter och/eller trombocyter har sjunkit till <3 x 10⁹/l respektive <75 x 10⁹/l).
- Större kirurgiskt ingrepp mindre än 30 dagar före behandlingsstart
- Infektioner, särskilt de med leukocytopeni
- Vaccination mot gula febern

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression

Patienter som behandlas med bendamustinhydroklorid kan drabbas av myelosuppression. Vid behandlingsrelaterad myelosuppression måste leukocyter, trombocyter, hemoglobin och neutrofiler kontrolleras minst en gång i veckan. Innan nästa behandlingssykel påbörjas, rekommenderas följande parametrar: antal leukocyter och/eller trombocyter $>4 \times 10^9/l$ respektive $>100 \times 10^9/l$.

Infektioner

Allvarliga och dödliga infektioner har inträffat med bendamustinhydroklorid, inklusive bakteriell (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner såsom Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zostervirus (VZV) och cytomegalovirus (CMV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats efter användning av bendamustin, huvudsakligen i kombination med rituximab eller obinutuzumab. Behandling med bendamustinhydroklorid kan orsaka långvarig lymfocytopeni ($< 0,6 \times 10^9/l$) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälpceller) ($< 0,2 \times 10^9/l$) under minst 7 – 9 månader efter avslutad behandling. Lymfocytopeni och minskat antal CD4-positiva T-celler är mer uttalad när bendamustin kombineras med rituximab. Patienter med lymfopeni eller minskat antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. Vid minskat antal CD4-positiva T-celler ($< 0,2 \times 10^9/l$) bör profylaktisk behandling av Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) övervägas. Alla patienter ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättning av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

Beakta PML vid differentialdiagnosen av patienter med nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteenderelaterade tecken eller symtom. Vid misstanke om PML ska lämpliga diagnostiska utvärderingar genomföras och behandlingen avbrytas tills PML kan uteslutas.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som är kroniska bärare av detta virus har uppkommit efter att dessa patienter fått bendamustinhydroklorid. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller dödlig utgång. Patienterna bör testas för HBV-infektion innan behandling med bendamustinhydroklorid sätts in. Experter på leversjukdom och på behandling av hepatit B ska konsulteras innan behandling sätts in hos patienter med positiva hepatit B-tester (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och hos patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandling. Bärare av HBV som kräver behandling med bendamustinhydroklorid ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under behandling och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Ett antal hudreaktioner har rapporterats. Dessa händelser har omfattat utslag, allvarliga hudreaktioner och bullöst exantem. Fall av Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vissa dödliga, har rapporterats vid användning av bendamustinhydroklorid. Patienter bör informeras om tecken och symtom på dessa biverkningar av sina förskrivare och bör uppmanas att omedelbart söka vård om de utvecklar dessa symtom. En del händelser inträffade när bendamustinhydroklorid gavs i kombination med andra cancermedel, så det exakta sambandet är oklart. Då hudreaktioner förekommer, kan de vara progressiva och öka i svårighetsgrad vid fortsatt behandling. Om hudreaktionerna är progressiva ska Bendamustine medac inte ges eller ska behandlingen avbrytas. Vid svåra hudreaktioner, där ett samband med bendamustinhydroklorid misstänks, ska behandlingen avbrytas.

Icke-melanom hudcancer

I kliniska studier har en ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) observerats hos patienter med behandlingar som innefattar bendamustin. Regelbundna hudundersökningar rekommenderas för alla patienter, särskilt för patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Hjärtsjukdomar

Under behandling med bendamustinhydroklorid måste kaliumkoncentrationen i blodet hos patienter med hjärtsjukdomar noggrant kontrolleras och kaliumtillskott måste ges om $K^+ < 3,5$ mmol/l, och EKG-mätningar måste utföras.

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

Illamående, kräkningar

Ett antiemetikum kan ges för symtomatisk behandling av illamående och kräkningar.

Tumörllyssyndrom

Tumörllyssyndrom (TLS) i samband med behandling med bendamustinhydroklorid har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar. Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av bendamustinhydroklorid och kan, utan åtgärd, leda till akut njursvikt och död. Preventiva åtgärder såsom tillfredsställande hydrering och noggrann kontroll av blodkemi, särskilt kalium- och urinsyranivåer, och användning av medel mot hypourikemi (allopurinol och rasburikas) ska övervägas före behandling. Det har dock rapporterats ett fåtal fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys när bendamustin och allopurinol administrerats samtidigt.

Anafylaxi

Infusionsreaktioner mot bendamustinhydroklorid har varit vanliga i kliniska prövningar. Symtomen är oftast lindriga och omfattar feber, frossbrytningar, klåda och utslag. I sällsynta fall har allvarliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner förekommit. Patienterna måste tillfrågas om symptom som tyder på infusionsreaktioner efter första behandlingscykeln. Åtgärder för att förhindra allvarliga reaktioner, däribland behandling med antihistaminer, antipyretika och kortikosteroider måste övervägas i efterföljande cykler hos patienter som tidigare har fått infusionsreaktioner.

Patienter som fick reaktioner av allergisk typ av grad 3 eller värre, behandlades normalt inte på nytt.

Antikonception

Bendamustinhydroklorid är teratogent och mutagent.

Kvinnor bör inte bli gravida under behandling. Manliga patienter bör inte avla barn under och upp till 6 månader efter behandling. De bör få råd om konservering av sperma före behandling med bendamustinhydroklorid, på grund av möjlig irreversibel infertilitet.

Extravasation

En extravasal injektion ska omedelbart avbrytas. Nålen ska avlägsnas efter en kort aspiration. Därefter ska det drabbade vävnadsområdet kylas. Armen ska höjas upp. Ytterligare behandlingar, såsom användning av kortikosteroider, är inte någon klar fördel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*.

Om Bendamustine medac kombineras med myelosuppressiva medel, kan effekten av Bendamustine medac och/eller samtidigt administrerade läkemedel på benmärgen potentiäras. All behandling som försämrar patientens funktionsstatus eller benmärgsfunktion kan öka Bendamustine medac toxicitet.

Kombination av Bendamustine medac och ciklosporin eller takrolimus kan resultera i kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Cytostatika kan minska antikroppsbildningen efter vaccination med levande virus och öka infektionsrisken, vilket kan leda till döden. Denna risk ökar hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av sin bakomliggande sjukdom.

Bendamustinmetabolismen involverar cytokrom P450 (CYP) 1A2-isoenzym (se avsnitt 5.2). Därför finns risk för interaktion med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin, acyklovir och cimetidin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Fertilitet

Fertila kvinnor/antikonception

Fertila kvinnor skall använda effektiva preventivmetoder både före och under behandling med Bendamustine medac.

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

Amning

Det är okänt om bendamustin utsöndras i bröstmjolk, därför är Bendamustine medac kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Amning ska avbrytas under behandling med Bendamustine medac.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan återspeglar de data som erhållits med bendamustinhydroklorid.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion UNS, inklusive opportunistisk infektion (t.ex. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B)		Pneumocystis jirovecii-pneumoni	Sepsis	Pneumoni, primär atypisk	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörlyssyndrom	Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloisk leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni UNS, trombocytopeni, lymfopeni	Blödning, anemi, neutropeni	Pancytopeni	Benmärgssvikt	Hemolys	
Immunsystemet		Överkänslighet UNS		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Insomni, yrsel		Somnolens, afoni	Dysgeusi, parestesi, perifer sensorisk neuropati, antikolinergt syndrom, neurologiska störningar, ataxi, encefalit	
Hjärtat		Hjärt-dysfunktion, såsom palpitationer, angina pectoris, arytm	Perikardiell utgjutning, myokardinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi	Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulations-svikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumoni t, lungblödning

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastro-intestinal blödning	
Lever och gallvägar						Lever-svikt
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudförändringar UNS, urtikaria		Erytem, dermatit, klåda, makulopapulösa utslag, hyperhidros		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) *
Njurar och urinvägar						Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrexia	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multiorgan-svikt	
Undersökningar	Sänkt hemoglobinnivå, förhöjd kreatininnivå, förhöjd ureanivå	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjd bilirubinnivå, hypokalemi				

UNS = utan närmare specifikation
 (* = kombinationsbehandling med rituximab)

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Risken för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi är förhöjd hos patienter som behandlas med alkylerande medel (inklusive bendamustin). Den sekundära maligniteten kan utvecklas flera år efter att kemoterapi har satts ut.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PL 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Efter användning av 30 minuters infusion av bendamustinhydroklorid en gång var 3:e vecka var den maximalt tolererade dosen (MTD) 280 mg/m². Hjärthändelser av CTC grad 2, vilka överensstämde med ischemiska EKG-förändringar, förekom och betraktades som dosbegränsande.

I en efterföljande studie med en 30-minuters infusion av bendamustinhydroklorid dag 1 och 2 var 3:e vecka fann man att MTD var 180 mg/m². Dosbegränsande toxicitet var trombocytopeni av grad 4. Hjärttoxicitet var inte dosbegränsande med detta schema.

Motåtgärder

Det finns ingen specifik antidot. Benmärgstransplantation och transfusioner (trombocyter, koncentrerade erythrocyter) kan göras, eller hematologiska tillväxtfaktorer kan ges, som effektiva motåtgärder för att kontrollera hematologiska biverkningar.

Bendamustinhydroklorid och dess metaboliter är dialysabla i liten utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, alkylerande medel, ATC-kod: L01AA09

Bendamustinhydroklorid är ett alkylerande antitumörmedel med unik aktivitet.

Bendamustinhydroklorids antineoplastiska och cytocida effekter baseras huvudsakligen på en tvärbinding av enkla och dubbla DNA-strängar genom alkylering. Till följd av detta försämras såväl DNA:s matrisfunktion som DNA-syntesen och DNA-reparationen. Bendamustinhydroklorids antitumöreffekt har visats i flera studier *in vitro* på olika humana tumörcellinjer (bröstcancer, icke-småcellig och småcellig lungcancer, äggstockskarcinom och olika leukemier) och *in vivo* i olika experimentella tumörmodeller med tumörer från mus, råtta och människa (melanom, bröstcancer, sarkom, lymfom, leukemi och småcellig lungcancer).

Bendamustinhydroklorid visade en aktivitetsprofil i humana tumörcellinjer som skiljde sig från den hos andra alkylerande medel. Den aktiva substansen visade ingen eller mycket liten korsresistens i humana tumörcellinjer med olika resistensmekanismer, som åtminstone delvis berodde på en relativt ihållande DNA-interaktion. Kliniska studier har dessutom visat att det inte finns någon fullständig korsresistens mellan bendamustin och antracykliner, alkylerande medel eller rituximab. Antalet utvärderade patienter är dock litet.

Kronisk lymfatisk leukemi

Indikationen för användning vid kronisk lymfatisk leukemi stöds av en enda öppen studie som jämförde bendamustin med klorambucil. I den prospektiva, randomiserade multicenterstudien inkluderades 319 tidigare obehandlade patienter med kronisk lymfatisk leukemi i Binet stadium B eller C som krävde behandling. Förstahandsbehandling med bendamustinhydroklorid 100 mg/m² intravenöst dag 1 och 2 (BEN) jämfördes med behandling med klorambucil 0,8 mg/kg dag 1 och 15 (CLB) i 6 cykler i båda behandlingsarmarna. Patienterna fick allopurinol för att förhindra tumörlyssyndrom.

Patienter som fick BEN-behandling hade signifikant längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter som fick CLB-behandling (21,5 mot 8,3 månader, $p < 0,0001$ vid den senaste uppföljningen). Den totala överlevnaden skiljde sig inte signifikant åt (mediantid uppnåddes ej). Medianduration för remission var 19 månader med BEN-behandling och 6 månader med CLB-behandling ($p < 0,0001$). Säkerhetsutvärderingen av båda behandlingsarmarna visade inte några biverkningar av oväntad karaktär och frekvens. Dosen av BEN sänktes hos 34 % av patienterna. Behandling med BEN avbröts hos 3,9 % av patienterna på grund av allergiska reaktioner.

Indolenta non-Hodgkin-lymfom

Indikationen för indolenta non-Hodgkin-lymfom baseras på två okontrollerade fas II-prövningar. I den pivotala, prospektiva, öppna multicenterstudien fick 100 patienter med indolenta non-Hodgkin-lymfom av B-cellstyp, vilka var behandlingsresistenta mot rituximab i monoterapi eller kombinationsterapi, behandling med BEN som enda medel. Patienterna hade fått ett medianantal på 3 tidigare kurer med kemoterapi eller biologisk terapi. Medianantalet tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Patienterna visade inget svar eller fick progress inom 6 månader efter rituximab-behandling. Dosen av BEN var 120 mg/m² intravenöst dag 1 och 2, och planerades för minst 6 cykler. Behandlingsdurationen berodde på svaret (6 cykler planerades). Den totala responsfrekvensen var 75 %, varav 17 % med komplett respons (CR och CRu) och 58 % med partiell respons, enligt bedömning av oberoende granskningskommitté. Medianduration för remission var 40 veckor. BEN tolererades i allmänhet väl när det gavs i denna dos och med detta schema.

Indikationen får ytterligare stöd av en annan prospektiv, öppen multicenterstudie omfattande 77 patienter. Patientpopulationen var mer heterogen och omfattade: indolenta eller transformerade non-Hodgkin-lymfom av B-cellstyp som var refraktära mot rituximab i monoterapi eller kombinationsterapi. Patienterna visade inget svar eller fick progress inom 6 månader eller hade ogynnsam reaktion mot tidigare rituximab-behandling. Patienterna hade fått ett medianantal på 3 tidigare kurer med kemoterapi eller biologisk terapi. Medianantalet tidigare rituximab-innehållande kurer var 2. Den totala responsfrekvensen var 76 % med en medianduration för respons på 5 månader (29 [95 % KI 22,1; 43,1] veckor).

Multipelt myelom

I en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie inkluderades 131 patienter med framskridet multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling med bendamustinhydroklorid i kombination med prednison (BP) jämfördes med behandling med melfalan och prednison (MP). Dosen var bendamustinhydroklorid 150 mg/m² intravenöst dag 1 och 2 eller melfalan 15 mg/m² intravenöst dag 1, var och en i kombination med prednison. Behandlingsdurationen berodde på respons och var i genomsnitt 6,8 cykler i BP-gruppen och 8,7 cykler i MP-gruppen.

Patienter som fick BP-behandling hade längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter som fick MP (15 [95 % KI 12-21] mot 12 [95 % KI 10-14] månader) ($p = 0,0566$). Mediantiden till behandlingssvikt var 14 månader med BP-behandling och 9 månader med MP-behandling. Durationen för remission var 18 månader med BP-behandling och 12 månader med MP-behandling. Det var ingen signifikant skillnad i total överlevnad (35 månader med BP mot 33 månader med MP). Tolerabiliteten i båda behandlingsarmarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för respektive läkemedel med signifikant större dosreduktioner i BP-armen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Efter 30 minuters intravenös infusion var den centrala distributionsvolymen 19,3 l. Vid steady-state-förhållanden efter intravenös bolusinjektion var distributionsvolymen 15,8-20,5 l.

Mer än 95 % av substansen är bunden till plasmaproteiner (främst albumin).

Metabolism

En viktig elimineringsväg för bendamustin är hydrolysen till monohydroxi- och dihydroxibendamustin. Bildningen av N-desmetyl-bendamustin och gamma-hydroxi-bendamustin genom levermetabolism involverar cytokrom P450-isoenzymet (CYP) 1A2. En annan viktig metaboliseringsväg för bendamustin omfattar konjugering med glutation.

In vitro hämmar bendamustin inte CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4.

Eliminering

Genomsnittlig total clearance efter 30 minuters intravenös infusion av 120 mg/m² kroppsyta till 12 patienter var 639,4 ml/minut. Omkring 20 % av den administrerade dosen återfanns i urinen inom 24 timmar. De mängder som utsöndrades i urin var efter storleksordning: monohydroxibendamustin > bendamustin > dihydroxibendamustin > oxiderad metabolit > N-desmetylendamustin. Polära metaboliter elimineras främst via gallan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med 30-70 % tumörangrepp i levern och lätt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin < 1,2 mg/dl) förändrades inte det farmakokinetiska beteendet. Det fanns ingen signifikant skillnad jämfört med patienter med normal lever- och njurfunktion med avseende på C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributionsvolym och clearance. AUC och total kroppsclearance för bendamustin är omvänt korrelerade till serumbilirubin.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance > 10 ml/minut, inklusive dialysberoende patienter, observerades ingen signifikant skillnad jämfört med patienter med normal lever- och njurfunktion med avseende på C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributionsvolym och clearance.

Äldre patienter

Patienter upp till 84 års ålder inkluderades i farmakokinetiska studier. Hög ålder påverkar inte bendamustins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande:

Histologiska undersökningar på hund visade makroskopiskt synlig hyperemi i slemhinnor och blödningar i mag-tarmkanalen. Mikroskopiska undersökningar visade omfattande förändringar i lymfvävnaden, vilket indikerar immunsuppression och tubulära förändringar i njurar och testis, liksom atrofiska, nekrotiska förändringar i prostataepitelet.

Djurstudier visade att bendamustin är embryotoxiskt och teratogent.

Bendamustin inducerar kromosomavvikelser och är mutagen såväl *in vivo* som *in vitro*. I långtidsstudier på honmöss är bendamustin karcinogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Infusionsvätska, lösning

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

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning/spädning (osv.) har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade injektionsflaskor av typ I-glas på 25 ml med brombutylgummipropp och snäpplock av aluminium.

Bärnstensfärgade injektionsflaskor av typ I-glas på 50 ml med brombutylgummipropp och snäpplock av aluminium.

25 ml injektionsflaskor innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid och levereras i förpackningar med 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och därefter administreras genom intravenös infusion. Aseptisk teknik ska användas.

1. Beredning

Pulvret ska beredas omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats.

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

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

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

2. Spädning

Så snart en klar lösning erhållits (vanligen efter 5-10 minuter), späds den totala rekommenderade dosen av Bendamustine medac omedelbart med 0,9 % NaCl-lösning för att ge en slutvolym på omkring 500 ml.

Bendamustine medac får endast spädas med 0,9 % NaCl-lösning och inga andra injicerbara lösningar.

3. Administrering

Lösningen administreras genom intravenös infusion under 30 - 60 min.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32429

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-08-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-05