

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi injektio-pullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg bendamustiinihydrokloridia.

1 millilitra välikonsentraattia sisältää 2,5 mg bendamustiinihydrokloridia, kun käyttökuuntoon saattamisessa on noudatettu kohdan 6.6 ohjeita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai melkein valkoinen kuiva-aine

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

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

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

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

Multippeli 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 < 1,2 mg/dl). Jos potilaalla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus 1,2–3,0 mg/dl), on suositeltavaa pienentää annosta 30 %.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin bilirubiinipitoisuus > 3,0 mg/dl) sairastavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Bendamustiinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla olevat tiedot eivät riitä annossuosituksen antamiseen.

Ääkkäät potilaat

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

Antotapa

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

Infusio tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön pätevytyneen ja perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Luuydintoiminnan heikentymiseen liittyy solunsalpaajahoidon aiheuttamien hematologisten haittojen lisääntymistä. Hoitoa ei pidä aloittaa, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3000/mikrol) ja/tai trombosyyttiarvot laskevat tasolle < 75000/mikrol) (ks. kohta 4.3).

Hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää, jos valkosoluarvot laskevat tasolle < 3000/mikrol) ja/tai trombosyyttiarvot laskevat tasolle < 75000/mikrol) (ks. kohta 4.3). Hoitoa voidaan jatkaa, kun valkosoluarvot ovat suurentuneet tasolle > 4000/mikrol ja trombosyyttiarvot tasolle > 100000/mikrol.

Valkosolu- ja trombosyyttiarvojen 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 hoitajakson 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 hoitajakson päivinä 1 ja 2.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antamista.

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 myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot < 3000/mikrol) ja/tai trombosyyttiarvot < 75000/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 liittyy myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiiliarvoja tulee seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitajakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot > 4000/mikrol ja/tai trombosyyttiarvot > 100000/mikrol.

Infektiot

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

Bendamustiinihydrokloridihoidon voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfositopeniaa (< 600/mikrol) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia (< 200/mikrol) vähintään 7–9 kuukauden ajan hoidon päättymisestä.

Lymfositopenia ja CD4-positiivisten T-solujen väheneminen on voimakkaampaa, kun bendamustiini on yhdistetty rituksimabin kanssa. Bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeisen lymfopenian ja alhaisten CD4-positiivisten T-solujen aikana potilaat ovat tavallista alttiimpia (opportunistisille) infektioille. Jos CD4-positiivisten T-solujen määrä on pieni (< 200/mikrol), on harkittava *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen estohoitoa. Kaikkia potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektion merkeistä, mukaan lukien kuumeesta ja hengitystieoireista. Bendamustiinihydrokloridihoidon lopettamista tulee harkita, jos havaitaan (opportunistisia) infektioita.

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista on esiintynyt bendamustiinihydrokloridihoidon jälkeen potilailla, jotka ovat kyseisen viruksen (HBV) kroonisia kantajia. Joissain tapauksissa uudelleenaktivoituminen on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan tai kuolemaan. Potilaat on testattava HBV-infektion varalta ennen bendamustiinihydrokloridihoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B -hoidon asiantuntijoita on konsultoitava, ennen kuin hoitoa aloitetaan hepatiitti B -potilailla (mukaan lukien potilailla, joilla sairaus on aktiivisessa vaiheessa) tai jos hepatiitti B todetaan hoidon aikana. Bendamustiinihydrokloridihoidon tarvitsevia HBV-kantajia on seurattava tarkkaan aktiivisen HBV-infektion oireiden ja löydösten varalta koko hoidon ajan ja vielä usean kuukauden ajan hoidon loputtua (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Erilaisia ihoreaktioita on ilmoitettu. Niitä ovat olleet mm. ihottuma, vaikeat ihoreaktiot ja rakkulainen eksanteema. Bendamustiinihydrokloridin käytön yhteydessä on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja DRESS-reaktioita eli lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Potilaalle on kerrottava näiden reaktioiden oireista ja löydöksistä, ja häntä on ohjeistettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita kehittyy. Joissakin tapauksissa reaktio kehittyi, kun bendamustiinihydrokloridia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkkaa syy-seuraussuhdetta ei tiedetä. Jos ihoreaktioita kehittyy, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, Bendamyl-hoito tulee keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoidon, hoito tulee lopettaa.

Sydäntoiminnan häiriöt

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

Kuolemaan johtaneita sydäninfarktitapauksia ja sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu bendamustiinihydrokloridihoidon aikana. Potilaita, joilla on tai on aikaisemmin ollut sydänsairaus, on seurattava tarkkaan.

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Kliinisissä tutkimuksissa bendamustiinihydrokloridilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hoitoon liittyntä tuumorilyysioireyhtymää. 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 seurantaa ja veren virtsahappoa vähentävien lääkeaineiden (allopurinoli ja rasburikaasi) käyttöä, on harkittava ennen hoidon aloittamista. Bendamustiinin ja allopurinolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu joissakin tapauksissa Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista 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 anafylaktoidisia reaktioita. Potilailta tulee tiedustella ensimmäisen hoitajakson jälkeen, onko heillä esiintynyt infuusioreaktioon viittaavia oireita. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt infuusioreaktioita, myöhempien hoitajaksojen aikana tulee harkita vaikeita reaktioita ehkäiseviä toimia kuten antihistamiini-, kuumelääke- ja kortikosteroidihoitoa. Potilaita, joilla esiintyi asteen 3 tai sitä vaikeampia allergistyyppisiä reaktioita, ei yleensä altistettu uudelleen lääkkeelle.

Ehkäisy

Bendamustiinihydrokloridi on teratogeeninen ja mutageeninen.

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

Ekstravasaatio

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

Bendamyl-valmisteen käyttö yhdessä siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa voi aiheuttaa liiallista immunosuppressiota ja lymfoproliferaation riskin.

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

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

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Hedelmällisyys

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bendamustini ihmisen rintamaitoon. Bendamyl on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kappale 4.3). Rintaruokinta on lopetettava Bendamyl-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bendamustinihydrokloridilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Bendamustinihydrokloridihoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee kehottaa välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita kuten ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustinihydrokloridihoidosta saadut tiedot.

Taulukko 1: Haittavaikutukset bendamustinihydrokloridihoidoa saaneilla potilailla

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Infektio NUD* mukaan lukien opportunistiset infektiot (esim. herpes zoster, syto-megalovirus, hepatiitti B)		Pneumocystis jiroveci -mikrobin aiheuttama keuhkokuume	Sepsis	Primaarinen epätyypillinen pneumonia	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja		Tuumorilyysi-oireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
polyypit)						
Veri ja imukudos	Leukopenia NUD*, trombo-sytopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD*		Anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, huimaus		Uneliaisuus, äänen soinnittomuus	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydäntoiminnan häiriöt kuten sydämentykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardium-effuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhkotoiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen keuhkoverenvuoto
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö, iohäiriöt NUD*, urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)*
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta
Yleisoireet ja	Mukosiitti,	Kipu,			Monielinvaurio	

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
antopaikassa todettavat haitat	väsytys, kuume	vilunväristykset, nestehukka, ruokahaluttomuus				
Tutkimukset	Hemoglobiini-arvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	ASAT-, ALAT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta

NUD = tarkemmin määrittelemätön
 (* = yhdistelmähoito rituksimabin kanssa)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Hoitotoimet

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hematologisia haittavaikutuksia voidaan hoitaa tehokkaasti luuydinsiirrolla tai antamalla potilaalle trombosittejä, punasolutiivistettä tai veren kasvutekijöitä. Bendamustiiinihydrokloridi 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 sytotoksinen vaikutus perustuu lähinnä ristisidosten muodostumiseen yksittäisten ja kaksinkertaisten DNA-säikeiden välille alkylaation vuoksi. Tämä häiritsee DNA-matriksin toimintaa ja DNA:n synteesiä ja korjausta. Bendamustiinihydrokloridin antineoplastinen vaikutus on osoitettu useissa *in vitro* -tutkimuksissa eri ihmissolulinjoissa (rintasyöpä, ei-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 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. Kliinissä 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 mediaanielin aika 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). Kokonaisuudessaan 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 monikeskus-avaintutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma oli uusiutunut rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksojen mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, tai tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitajaksoa. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitajaksoa). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan 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 bendamustiinihydrokloridinhoito 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 hoitojaksojen määrän mediaani oli 2. Kokonaisvasteprosentti oli 76 % ja vasteen mediaanikesto 5 kk (29 viikkoa [95 prosentin luottamusväli (lv) 22,1–43,1 viikkoa]).

Multippeli myelooma

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin 131 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt multippeli myelooma (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III). Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon (MP). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkittävästi useammin kuin MP-ryhmässä. Annos oli 150 mg/m² bendamustiinihydrokloridia laskimoon päivinä 1 ja 2 tai 15 mg/m² melfalaania laskimoon päivänä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 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 prosentin lv 12–21] ja 12 kk MP-ryhmässä [95 prosentin lv 10–14], $p = 0,0566$). Mediaaniaika ennen hoidon epäonnistumista oli BP-hoitoryhmässä 14 kk ja MP-hoitoryhmässä 9 kk. Remissiovaiheen mediaanikesto oli BP-ryhmässä 18 kk ja MP-ryhmässä 12 kk. Kokonaiselinajassa ei ollut merkittävää eroa (35 kk BP-ryhmässä ja 33 kk MP-ryhmässä). Molempien hoitoryhmien siedettävyyshavainnot vastasivat kyseisten lääkkeiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. BP-ryhmässä annosta pienennettiin merkittävästi useammin kuin MP-ryhmässä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Kun 12 tutkimushenkilöä sai 120 mg/m² lääkettä 30 minuuttia kestäneenä laskimoinfuusiona, eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ oli 28,2 minuuttia.

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

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineetikassa 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 $t_{1/2\beta}$ -arvot, jakautumistilavuus ja puhdistuma eivät poikenneet merkittävässä 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 $t_{1/2B}$ -arvoja, jakautumistilavuutta ja puhdistumaa tutkittiin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 10 ml/min ja joista osa tarvitsi dialyysihoitoa, kyseisten arvojen ei todettu poikkeavan merkitsevässä määrin maksa- ja munuaistoiminnaltaan normaalien potilaiden vastaavista arvoista.

Iäkkäät henkilöt

Farmakokinetiikan tutkimuksiin otettiin enintään 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiiniin 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 munuaistiehyt- 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 naarashiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 3 vuotta.

Kuiva-aine tulee saattaa käyttökuntoon välittömästi injektio pullon avaamisen jälkeen.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti tulee laimentaa välittömästi 0,9 % NaCl-liuoksella.

Infuusioneste, liuos

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3,5 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa / 60 % ilmankosteudessa ja 36 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa polyeteenipussissa.

Mikrobiologiselta kannalta liuos tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä ole pidemmät kuin 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen ole suoritettu validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton pakkaus: Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektio pullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 20 millilitran injektiopullo, jossa bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

Tyyppin I ruskeasta lasista valmistettu 50 millilitran injektiopullo, jossa bromobutyylinen kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

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

50 millilitran injektiopullot sisältävät 100 mg bendamustiinihydrokloridia, ja ne on pakattu 1, 5, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Bendamyl-valmistetta käsiteltäessä on vältettävä valmisteen inhalaatiota ja iho- ja limakalvokontaktia (käytä hansikkaita ja suojavaatteita!). Kontaminoituneet kehonosat tulee huuhdella huolellisesti saippuavedellä, ja silmät tulee huuhdella fysiologisella suolaliuksella. Mikäli mahdollista, työskentelyssä on suositeltavaa käyttää turvallisuussyistä laminaarivirtauskaappia, jossa on nesteitä läpäisemätön, absorboiva kertakäyttökälvo. Raskaana olevat henkilöstön jäsenet eivät saa käsitellä solunsalpaajia.

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

1. Välikonsentraatin valmistaminen

25 mg:

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

100 mg:

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

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

2. Laimentaminen

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

Bendamyl tulee aina laimentaa 0,9-prosenttisella NaCl-liuksella. Mitään muuta injektoitavaa liuosta ei saa käyttää.

3. Antotapa

Liuos annetaan 30–60 min kestäväenä laskimoinfuusiona.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bendamyl 2,5 mg/ml, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg:

En injektionsflaska innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

100 mg:

En injektionsflaska innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 för 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 < 1,2 mg/dl). En dossänkning med 30 % rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin 1,2–3,0 mg/dl).

Det finns inga tillgängliga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubinvärden på > 3,0 mg/dl) (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. Tillgängliga data är inte tillräckliga för att fastställa en doseringsrekommendation.

Äldre patienter

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

Administreringssätt

För intravenös infusion över 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 värdet på antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till < 3 000/μl respektive < 75 000/μl (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska upphöra eller uppskjutas om värdet på antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till < 3 000/μl respektive < 75 000/μl. Behandlingen kan fortsätta när antalet leukocyter har ökat till > 4 000/μl och antalet trombocyter till > 100 000/μl.

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 av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Under amning
- Svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Svår benmärgssuppression och kraftigt förändrad blodstatus (antalet leukocyter och/eller trombocyter har sjunkit till < 3 000/μl respektive < 75 000/μl)
- 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 behandlingscykel påbörjas, rekommenderas följande parametrar: antal leukocyter och/eller trombocyter > 4 000/μl respektive > 100 000/μl.

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). Behandling med bendamustinhydroklorid kan orsaka långvarig lymfocytopeni (<600/μl) och lågt antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) (<200/μl) 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 lågt antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustinhydroklorid är mer mottagliga för (opportunistiska) infektioner. Vid lågt antal CD4-positiva T-celler (<200/μl) bör profylaktisk behandling av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) övervägas. Alla patienter ska kontrolleras för tecken och symtom från andningsvägarna under behandlingen. Patienterna ska rådask att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättande av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

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 Bendamyl inte ges eller behandlingen avbrytas. Vid svåra hudreaktioner med misstänkt samband med bendamustinhydroklorid, ska behandlingen avbrytas.

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.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (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, som kortikosteroider, är inte av någon klar fördel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Om Bendamyl kombineras med myelosuppressiva medel, kan effekten av Bendamyl och/eller samtidigt administrerade läkemedel på benmärgen potentieras. All behandling som försämrar patientens funktionsstatus eller benmärgsfunktion kan öka toxiciteten hos Bendamyl.

Kombination av Bendamyl 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 risken för interaktion med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin, acyklovir och cimetidin.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Bendamyl hos gravida kvinnor. I icke-kliniska studier var bendamustinhydroklorid letalt för embryo/foster, teratogent och gentoxiskt (se avsnitt 5.3). Under graviditet ska Bendamyl användas endast om det är absolut nödvändigt. Modern ska informeras om riskerna för fostret.

Om behandling med Bendamyl 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

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder både före och under behandling med Bendamyl.

Män som behandlas med Bendamyl 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 Bendamyl.

Amning

Det är inte känt om bendamustin passerar över i bröstmjolk, därför är Bendamyl kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning ska avbrytas under behandling med Bendamyl.

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 dock 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

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

Tabellen nedan återspeglar de data som erhållits med bendamustinhydroklorid.

Tabell 1. Biverkningar hos patienter som behandlats med bendamustinhydroklorid

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	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 ospecificerad (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		Anafylaktisk	Anafylaktisk	

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		UNS*		reaktion, anafylaktoid reaktion	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, hjärtinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi	Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulations svikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumonit, - lungblödning
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastrointestinal blödning	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudförändringar UNS*, urtikaria		Erytem, dermatit, klåda, makulopapulösa utslag, hyperhidros		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsbi verkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Lever och gallvägar						Leversvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrex	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multiorgansvikt	
Undersökningar	Sänkt hemoglobinnivå, förhöjd kreatininnivå,	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfat,				

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	förhöjd ureanivå	förhöjd bilirubinnivå, hypokalemi				
Njurar och urinvägar						Njurs vikt

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 alkylterande 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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 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. Benmargstransplantation 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 dialyserbara i liten utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska substanser, 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 tumörllyssyndrom.

Patienter med BEN-behandling hade signifikant längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter med 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 är 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 fick 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 rituximabbehandling. 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 fick ogynnsam reaktion mot tidigare rituximab-behandling. Patienterna fick 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). Tolerabiliteten i båda behandlingsarmarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för respektive läkemedel med signifikant större dosreduktioner i BP-armen. 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 och CYP 3A4.

Eliminering

Genomsnittlig total clearance efter 30-minuters intravenös infusion av 120 mg/m² kroppsytta 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: monohydroxi-bendamustin > bendamustin > dihydroxi-bendamustin > oxiderad metabolit > N-desmetyl-bendamustin. 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 totalt 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 magtarmkanalen. 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 kromosomavvikelse och är mutagent 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

Oöppnad: 3 år.

Pulvret ska beredas till koncentrat omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats. Det färdigberedda koncentratet ska omedelbart spädas med 0,9 % natriumkloridlösning.

Infusionsvätska, lösning

Efter beredning och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 3,5 timmar vid 25 °C/60 % RF och i 36 timmar vid 2 °C – 8 °C i polyetenpåsar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning hos användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida beredningen/spädningen inte har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad: Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg:

Typ I bärnstensfärgade injektionsflaskor på 20 ml med korkar av bromobutylgummi och en ”flip-off”-lock av aluminium.

100 mg:

Typ I bärnstensfärgade injektionsflaskor på 50 ml med korkar av bromobutylgummi och en ”flip-off”-lock av aluminium.

25 mg:

20 ml-injektionsflaskor innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid och kommer i förpackningar med 1, 5, 10 och 20 injektionsflaskor.

100 mg:

50 ml-injektionsflaskor innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid och kommer i förpackningar med 1, 5, 10 och 20 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Bendamyl 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, måste beredas med vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och därefter administreras som intravenös infusion. Aseptisk teknik ska användas.

1. Beredning

25 mg:

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

100mg:

Bered varje injektionsflaska med Bendamyl 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 till svagt gul lösning.

2. Spädning

Så snart en klar lösning erhållits (vanligen efter 5-10 minuter), späds den totala rekommenderade dosen av Bendamyl omedelbart med 0,9 % natriumkloridlösning för att ge en slutvolym på cirka 500 ml. Bendamyl får endast spädas med 0,9 % natriumkloridlösning och inga andra injicerbara lösningar.

3. Administrering

Lösningen administreras som intravenös infusion under 30-60 minuter.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33783

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

28.7.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.9.2019