

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bendamustine Accord 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 25 mg bendamustiinihydrokloridia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää bendamustiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 100 mg bendamustiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)
Kirkas väritön tai keltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

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

Ainoana lääkkeenä hidaskasvuisten, rituksimabile resistenttien non-Hodgkin-lymfoomien hoidossa

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

Multippleli myelooma

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

Maksan vajaatoiminta

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

bilirubiinipitoisuus > 51,3 mikromol/l (> 3,0 mg/dl) sairastavista potilaista ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

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

Infuusio tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön pätevoityneen 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.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseksi ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetyksen aikana
- Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiinipitoisuus > 51,3 mikromol/l (> 3,0 mg/dl).
- Ikterus
- Vaikea myelosuppressio ja vaikeat veriarvojen muutokset (valkosoluarvot ja/tai trombosyytti-arvot < 3,0 x 10⁹/L (< 3 000/mikrol) tai < 75 x 10⁹/L (< 75 000/mikrol).
- Suuri leikkaus hoidon alkamista edeltävien 30 päivän aikana
- Infektiot, etenkin, jos niihin liittyy leukosytopeniaa
- Keltakuumerokotus

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä voi esiintyä myelosuppressiota. Jos hoitoon liittyy myelosuppressiota esiintyy, valkosolu-, trombosyytti-, hemoglobiini- ja neutrofiiliarvoja tulee

seurata vähintään kerran viikossa. Ennen seuraavan hoitajakson aloittamista potilaan veriarvojen olisi suositeltavaa olla seuraavat: valkosoluarvot $>4,0 \times 10^9/l$ ($> 4\ 000/\text{mikrol}$) ja/tai trombosyyttiarvot $> 100 \times 10^9/l$ ($> 100\ 000/\text{mikrol}$).

Infektiot

Bendamustiinihydrokloridihoidon yhteydessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita 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 obinututumabia. Bendamustiinihydrokloridihoido voi aiheuttaa pitkittynyttä lymfosytopeniaa ($< 0,6 \times 10^9/l$) ja alhaisia CD4-positiivisia T-solutuloksia (T-auttajasolut) ($< 0,2 \times 10^9/l$) 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 ($< 200/\mu l$), on harkittava *Pneumocystis jirovecii* -mikrobin aiheuttaman keuhkokuumeen estohoitoa. Kaikkia potilaita on seurattava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä uusista infektion merkeistä, 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 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. Bendamustiinihydrokloridihoido 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 ja 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 bendamustiinia annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, joten tarkka syy-seuraussuhde on epäselvä. Jos ihoreaktioita kehittyy, ne saattavat edetä ja muuttua vaikeammiksi, jos hoitoa jatketaan. Jos ihoreaktiot ovat eteneviä, bendamustiini -hoito tulee keskeyttää tai lopettaa. Jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio, jonka epäillään olevan yhteydessä bendamustiinihydrokloridihoido, hoito tulee lopettaa.

Sydäntoiminnan häiriöt

Bendamustiinihydrokloridihoidon aikana veren kaliumpitoisuutta tulee seurata tarkoin potilailla, joilla on sydänsairaus. Jos K^+ -pitoisuus on $< 3,5 \text{ mmol/l}$ ($< 3,5 \text{ mEqv/l}$), potilaalle tulee antaa kaliumlisää, ja myös EKG-tutkimuksia on tehtävä. Kuolemaan johtavia sydäninfarkteja ja

sydämen vajaatoimintaa on raportoitu bendamustiinihydrokloridihoidon aikana. Potilaita, joilla on samanaikainen tai aikaisemmin todettu sydänsairaus, tulee seurata huolellisesti.

Pahoinvointi, oksentelu

Pahoinvoinnin ja oksentelun oireenmukaisena hoitona voidaan antaa pahoinvointilääkettä.

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Anafylaksi

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

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

Ehkäisy

Bendamustiinihydrokloridi on teratogeeninen ja mutageeninen.

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

Ekstravasaatio

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

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Ei-melanoomatyyppisten 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.

Laimentaminen

Bendamustine Accord on laimennettava ennen käyttöä. Bendamustine Accord -valmisteen bendamustiinipitoisuus eroaa muista bendamustiinivalmisteista (lisäohjeet laimentamisesta, ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Jos bendamustiinia käytetään yhdessä myelosuppressiivisten aineiden kanssa, bendamustiinin ja/tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus luuydintoimintaan voi voimistua.

Mikä tahansa hoito, joka heikentää potilaan toimintakykyä tai luuydintoimintaa, voi voimistaa Bendamustine Accord -valmisteen toksisuutta.

Bendamustine Accord -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.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bendamustiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa bendamustiinihydrokloridi johti alkuioiden/sikiöiden kuolemaan ja oli teratogeeninen ja geenitoksinen (ks. kohta 5.3). Bendamustiini ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Äidille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä. Jos bendamustiinihoito on raskauden aikana ehdottoman välttämätöntä tai raskaus alkaa hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen vointiaan tulee seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Hedelmällisyys

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

Bendamustiini -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 bendamustiinihoito saattaa aiheuttaa korjautumatonta hedelmättömyyttä.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bendamustine Accord -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Bendamustine Accord -hoidon aikana on ilmoitettu ataksiaa, perifeeristä neuropatiaa ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia tilanteita kuten ajamista ja koneiden käyttöä, mikäli heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa taulukossa esitetään bendamustiinihydrokloridihoidosta saadut tiedot.

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)		Tuumorilyysioireyhtymä	Myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti myeloinen leukemia			
Veri ja imukudos	Leukopenia NUD*, trombosytopenia, lymfopenia	Verenvuoto, anemia, neutropenia	Pansytopenia	Luuytimen vajaatoiminta	Hemolyyysi	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys NUD*		Anafylaktiset ja anafylaktistyyppiset reaktiot	Anafylaktinen sokki	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, huimaus		Uneliaisuus, äänen soinnittomuus	Dysgeusia, parestesiat, perifeerinen sensorinen neuropatia, antikolinerginen oireyhtymä, neurologiset häiriöt, ataksia, enkefaliitti	
Sydän		Sydäntoiminnan häiriöt kuten sydämentykytys ja angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt	Perikardium effuusio, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta		Takykardia	Eteisvärinä
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio		Akuutti verenkiertovajaus	Laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Keuhko toiminnan häiriö			Keuhkofibroosi	Pneumoniitti, alveolaarinen

						keuhkoverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, ummetus, suutulehdus			Hemorraginen esofagiitti, ruoansulatuskanavan verenvuoto	

Iho ja ihonalainen kudος		Hiustenlähtö, ihohäiriö NUD*, Urtikaria		Punoitus, dermatiitti, kutina, makulopapulaarinen ihottuma, voimakas hikoilu		Stevens–Johsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)*
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea			Hedelmättömyys	
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaisten vajaatoiminta
Maksa ja sappi						Maksan vajaatoiminta
Yleisoireet antopaikassa ja todettavat haitat	Mukosiitti, väsymys, kuume	Kipu, vilunväristykset, nestehukka, ruokahaluttomuus			Monielinvaurio	
Tutkimukset	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, kreatiniini- ja urea-arvojen suureneminen	AST-, ALT-, AFOS- ja bilirubiiniarvojen suureneminen, hypokalemia				

NUD = tarkemmin määrittelemätön
 (* = yhdistelmähoito rituksimabilla)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen Fimealle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Hoitotoimet

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

Bendamustiinihydrokloridi ja sen metaboliitit eliminoituvat vähäisessä määrin dialyysin aikana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Bendamustiinihydrokloridi on alkyloiva syöpälääke, jolla on ainutlaatuinen vaikutus.

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

Bendamustiinihydrokloridin tehoprofiili ihmisen syöpäsolulinjoissa osoittautui erilaiseksi kuin muiden alkyloivien aineiden vastaavat profiilit. Ihmisen syöpäsolulinjoissa, joissa oli erilaisia resistenssi-mekanismeja, havaittiin vain hyvin vähän tai ei lainkaan vaikuttavaan aineeseen kohdistuvaa ristiresistenssiä. Tämä johtui ainakin osittain siitä, että DNA:han kohdistuva vaikutus on suhteellisen pitkäaikainen. Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin myös, ettei bendamustiinin ja antrasykliinien, alkyloivien 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 bendamustiini verrattiin klorambusiiliin. Tähän prospektiiviseen, satunnaistettuun monikeskustutkimukseen otettiin 319 aiemmin hoitamattomaa potilasta, joilla oli hoitoa vaativa krooninen lymfaattinen leukemia (Binet'n aste B tai C). Ensisijaishoitona annettua bendamustiinihydrokloridia (100 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2; BEN-hoito) verrattiin klorambusiilihoitoon (0,8 mg/kg päivinä 1 ja 15; CLB-hoito). Molempia hoitoja annettiin 6 hoitajakson ajan. Potilaille annettiin allopurinolia tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

BEN-ryhmässä potilaiden mediaanilainaika ilman taudin etenemistä oli merkittävästi pidempi kuin CLB-ryhmässä (21,5 kk BEN-ryhmässä ja 8,3 kk CLB-ryhmässä, $p < 0,0001$ viimeisimmän seurannan yhteydessä). 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 vaiheeseen II tutkimukseen. Prospektiiviseen avoimeen monikeskusavaintutkimukseen osallistui 100 potilasta, joiden hidaskasvuinen non-Hodgkin-B-solulymfooma oli uusiutunut rituksimabimonoterapiasta tai rituksimabia sisältäneestä yhdistelmähoidosta huolimatta. Näille potilaille annettiin bendamustiinihydrokloridia ainoana hoitona. Aiempien syöpälääkitys- tai biolääkejaksosten mediaanimäärä oli 3. Rituksimabia sisältäneiden aiempien hoitajaksojen määrän mediaani oli 2. Potilaiden aiempi rituksimabihoito ei ollut aikaansaanut vastetta tai tauti oli edennyt 6 kk kuluessa hoidosta. Bendamustiinihydrokloridin annos oli 120 mg/m² laskimoon päivinä 1 ja 2, ja sen aiottu kesto oli vähintään 6 hoitajaksoa. Hoidon kesto riippui vasteesta (aiottu kesto vähintään 6 hoitajaksoa). Riippumattoman arviointiryhmän arvion mukaan kokonaisvasteosuus oli 75 % (täydellinen vasteosuus 17 % [täydellinen vaste, CR, ja vahvistamaton täydellinen vaste, CRu] ja osittainen vasteosuus 58 %). Remission mediaanikesto oli 40 viikkoa. Tätä annosta ja antoaikataulua käytettäessä bendamustiinihydrokloridihoito oli yleisesti ottaen hyvin siedettyä.

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

Multipple myelooma

Prospektiiviseen, satunnaistettuun avoimeen monikeskustutkimukseen otettiin 131 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt multipple myelooma (Durie-Salmonin aste II ja etenevä tauti tai aste III). Bendamustiinihydrokloridia ja prednisonia sisältänyttä ensisijaishoitoa (BP) verrattiin tutkimuksessa melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoidoon (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 päivinä 1, molemmissa tapauksissa yhdessä prednisonin kanssa. Hoidon kesto riippui vasteesta ja oli BP-ryhmässä keskimäärin 6,8 hoitajaksoa ja MP-ryhmässä keskimäärin 8,7 hoitajaksoa.

BP-ryhmässä potilaiden mediaanilainaika 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 kk ja MP-hoitoryhmässä 9 kk. Remissiovaiheen mediaanikesto oli BP-ryhmässä 18 kk ja MP-ryhmässä 12 kk. 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 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-desmetyylibendamustiini ja gammahydroksibendamustiini muodostuvat sytokromi 450:n CYP1A2-isoentsyymivälitteisen maksametabolian kautta. Myös bendamustiinin konjugoituminen glutationin kanssa on oleellinen metaboliareitti. Bendamustiini ei estä CYP1A4-, CYP2C9/10-, CYP2D6-, CYP2E1- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa *in vitro*.

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät henkilöt

Farmakokineetiikan tutkimuksiin otettiin korkeintaan 84-vuotiaita henkilöitä. Korkea ikä ei vaikuta bendamustiinin farmakokineetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä todettiin eläimillä, joiden altistusastot vastasivat kliinistä altistusta, ja niillä saattaa olla merkitystä kliinisen käytön kannalta. Koiran kudoksen histologisissa tutkimuksissa todettiin makroskooppisesti näkyvää limakalvojen verekkyyttä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Mikroskooppitutkimuksissa havaittiin laajoja imukudosisäilytyksiä, jotka viittasivat immuunivasteen heikkenemiseen, sekä munuaistubulus- ja siementiehytymuutoksia ja eturauhasepiteelin atrofiaa ja nekroosia.

Eläintutkimukset osoittivat, että bendamustiini on alkiotoksinen ja teratogeeninen. Bendamustiini aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksia ja on mutageeninen sekä in vivo että in vitro. Bendamustiini osoittautui karsinogeeniseksi naarashiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni (E321)
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän käytössä 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:n lämpötilassa. Avattua valmistetta voidaan säilyttää enintään 28 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Infuusioneste, liuos

Laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3,5 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa ja 2 vuorokauden ajan 2–8 °C:n lämpötilassa polyeteenipussissa.

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

Moniannosinjektiopullon kontaminoitumisen riskin pienentäminen annosta vedettäessä on käyttäjän vastuulla. Merkitse ensimmäisen annoksen ottopäivämäärä ja kellonaika injektiopullon etikettiin. Käyttökertojen välillä valmisteliuosta ei saa tasapainottaa injektioihin tarkoitettulla vedellä tai muulla laimentimella ja moniannosinjektiopullo on palautettava suositeltuihin säilytysolosuhteisiin (2–8 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 ml injektiopullo (injektiopullon tilavuus 2 ml): ruskeasta lasista valmistetut injektiopullot, joissa on klorobutyyli -kumitulppa ja punainen alumiininen sinetti muovisella repäisykorkilla. Injektiopullot on päällystetty suojakalvolla.

4 ml injektiopullo (injektiopullon tilavuus 6 ml): ruskeasta lasista valmistetut injektiopullot, joissa on klorobutyyli -kumitulppa ja punainen alumiininen sinetti valkoisella muovisella repäisykorkilla. Injektiopullot on päällystetty suojakalvolla.

Jokainen pakkaus sisältää 1 injektiopullon tai 5 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Infuusiokonsentraatti laimennetaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneesteellä ja laimennettu liuos annetaan sitten infuusiona laskimoon. Aseptista tekniikkaa on käytettävä.

1. Laimentaminen

Vaadittu annostilavuus vedetään aseptisesti Bendamustine Accord 25 mg/ml injektiopullosta. Koko Bendamustine Accord 25 mg/ml:n suositusannos laimennetaan natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) niin, että saadaan lopullinen tilavuus noin 500 ml.

Valmisteen laimentamisessa on huomioitava, että Bendamustine Accord -valmisteen bendamustiinipitoisuus (25 mg/ml) on suurempi kuin tavanomaisissa bendamustiinikonsentraateissa, jotka saatetaan käyttökuuntoon bendamustiinikuiva-ainetta sisältävistä lääkevalmisteista.

Bendamustine Accord 25 mg/ml tulee aina laimentaa 0,9-prosenttisella NaCl-liuksella. Mitään muuta injektoitavaa liuosta ei saa käyttää.

Kun valmiste laimennetaan suositusten mukaisesti, saadaan kirkas väritön tai keltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Valmiste on tarkastettava ennen käyttöä. Näkyvät hiukkaset liuksessa tai liuoksen värimuutokset ovat merkki pilaantumisesta. Pilaantunutta valmistetta ei saa käyttää.

2. Anto

Liuos annetaan 30–60 min kestäväenä laskimoinfuusiona.

Injektiopullot on tarkoitettu useaa annosta varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37963

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.08.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bendamustine Accord 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller bendamustinhydrokloridmonohydrat motsvarande 25 mg bendamustinhydroklorid.
Varje 1 ml injektionsflaska innehåller bendamustinhydrokloridmonohydrat motsvarande 25 mg bendamustinhydroklorid.

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller bendamustinhydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg bendamustinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar, färglös till gul lösning.

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-Hodgkinlymfom som monoterapi hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller ett rituximabinnehållande behandlingsschema.

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 bortezomibinnehållande 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 för indolenta non-Hodgkinlymfom 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 för patienter med gravt 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.

Pedriatisk 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 belegg för att dosjustering är nödvändigt hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

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

Infusionen måste administreras under överinseende av en läkare med lämpliga kvalifikationer inom 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 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
- Gravt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Svår benmärgsdepression 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 behandlingscykel 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-hjälparceller) ($< 0,2 \times 10^9/l$) 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 läkemedelsbiverkningar med eosinofili och systematiska 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 uppmantras att omedelbart söka vård om de utvecklar dessa symtom. En del händelser inträffade när bendamustinhydroklorid gavs i kombination med andra cancerläkemedel, 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 bendamustin inte ges eller ska behandlingen avbrytas. Vid svåra hudreaktioner, där ett samband med bendamustinhydroklorid misstänks, ska behandlingen avbrytas.

Hjärtsjukdomar

Under behandling med bendamustinhydroklorid måste kaliumkoncentrationen i blodet hos patienter med hjärtsjukdom noggrant kontrolleras och kaliumtillskott måste ges om $K^+ < 3,5 \text{ mmol/l}$, 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 symptomatisk behandling av illamående och kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) i samband med bendamustin har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar. Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av bendamustin och kan, utan åtgärd, leda till akut njursvikt och död. Preventiva åtgärder såsom tillfredsställande hydrering, noggrann kontroll av kemiska blodanalyser, 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 administreras 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.

Preventivmetoder

Bendamustinhydroklorid är teratogent och mutagent.

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

Extravasering

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.

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.

Spädning

Bendamustine Accord kräver lämplig spädning före användning. Koncentrationen av bendamustin i Bendamustine Accord skiljer sig från andra bendamustinläkemedel (ytterligare anvisningar om spädning finns i avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Om bendamustin kombineras med myelosuppressiva medel kan effekten av bendamustin och/eller samtidigt administrerade läkemedel på benmärgen potentiellas. All behandling som försämrar patientens funktionsstatus eller benmärgsfunktion kan öka toxiciteten för bendamustin.

Kombination av bendamustin och ciklosporin eller takrolimus kan resultera i kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

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

Bendamustinmetabolismen involverar cytokrom P450-isoenzymet CYP1A2 (se avsnitt 5.2). Därför finns risk för interaktion med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin, aciklovir eller cimetidin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av bendamustin hos gravida kvinnor. I icke-kliniska studier var bendamustinhydroklorid letalt för embryo/foster, teratogent och gentoxiskt (se avsnitt 5.3). bendamustin ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt. Modern ska informeras om riskerna för fostret. Om behandling med bendamustin 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 en effektiv preventivmetod både före och under behandling med bendamustin.

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

Amning

Det är okänt om bendamustin utsöndras i bröstmjölk, därför är bendamustin kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning ska avbrytas under behandling med bendamustin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bendamustine Accord har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ataxi, perifer neuropati och somnolens har rapporterats under behandling med Bendamustine Accord (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, trombocytopeni), hudtoxiciteter (allergiska reaktioner), konstitutionella symtom (feber), gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar).

I tabellen nedan anges de data som erhållits med bendamustinhydroklorid.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <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)		Pneumo-cystis jirovecii-pneumoni	Sepsis	Pneumoni, primär atypisk	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörlys-syndrom	Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloisk leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni UNS*, trombocytopeni, lymfopeni	Hemorragi, 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 hjärtinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi,	Förmaks-flimmer
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulations-svikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumonit, Lungblödning
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastro-intestinal blödning	
Hud och subkutan vävnad		Alopeci,		Erytem, dermatit, klåda, makulopapulösa		Stevens-Johnsons

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		hudförändringar UNS*, Urtikaria		utslag, hyperhidros		syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systematiska symptom (DRESS)*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Njurar och urinvägar						Njursvikt
Lever och gallvägar						Leversvikt
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrexia	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multipel organsvikt	
Undersökningar	Sänkt hemoglobinnivå, förhöjd kreatininnivå, förhöjd ureanivå	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt bilirubin, hypokalemi				

UNS = utan närmare specifikation

(* = i kombination med rituximab behandling)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Det har också förekommit enstaka rapporter om nekros efter oavsiktlig extravaskulär administrering och tumörylssyndrom 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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Efter användning av 30 minuters infusion av bendamustin en gång var 3:e vecka var den maximalt tolererade dosen (MTD) 280 mg/m². Hjärtrelaterade händelser av CTC grad 2, vilka överensstämde med ischemiska EKG-förändringar, förekom och betraktades som dosbegränsade. I en efterföljande studie med en 30-minuters infusion av bendamustin 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 dialysbara i liten utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska 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 DNAs matrisfunktion som DNA-syntesen och DNA-reparationen. Bendamustinhydroklorids antitumöreffekt har visats i flera studier *in vitro* på olika humana tumörcellslinjer (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 tumörcellslinjer som skiljde sig från den hos andra alkylerande medel. Den aktiva substansen visade ingen eller mycket liten korsresistens i humana tumörcellslinjer 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 (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-Hodgkinlymfom

Indikationen för indolenta non-Hodgkinlymfom baseras på två okontrollerade fas II-prövningar. I den pivotala, prospektiva, öppna multicenterstudien fick 100 patienter med indolenta non-Hodgkinlymfom 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 rituximabinnehållande 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 behandlingssvaret (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. Mediandurationen 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-Hodgkinlymfom 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). 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 kroppsytta 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 innefattar konjugering med glutation.

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

Eliminering

Genomsnittligt totalt clearance efter 30 minuters intravenös infusion av 120 mg/m² kroppsyta till 12 patienter var 639,4 ml/minut. Ungefär 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-demetyl-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_{1/2β}, 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_{1/2β}, distributionsvolym och clearance.

Äldre patienter

Patienter upp till 84 års ålder inkluderades i farmakokinetiska studier. Hög ålder påverkar inte farmakokinetiken för bendamustin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E 321)

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att injektionsflaskan har öppnats

Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet har visats i 28 dagar vid 2–8 °C. Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid 2–8 °C.

Infusionsvätska, lösning

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 3,5 timmar vid 25 °C och i 2 dagar vid 2–8 °C i polyetenpåsar.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar.

Det är användarens ansvar att minimera risken för kontaminering av flerdosinjektionsflaskan under uppdragning av varje dos. Anteckna datum och tidpunkt för uppdragning av den första dosen på injektionsflaskans etikett. Mellan användningar får inte läkemedelslösningen balanseras med vatten för injektionsvätskor eller annat spädningsmedel och flerdosinjektionsflaskan ska ställas tillbaka för förvaring vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2–8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml injektionsflaska (injektionsflaskans volym 2 ml): bärnstensfärgat glas med klorbutylgummipropp och ett rött, slätt, avrivbart plastlock med röd försegling av aluminium. Injektionsflaskorna är inneslutna i en skyddshylsa.

4 ml injektionsflaska (injektionsflaskans volym 6 ml): bärnstensfärgat glas med klorbutylgummipropp och ett vitt, slätt, avrivbart plastlock med röd försegling av aluminium. Injektionsflaskorna är inneslutna i en skyddshylsa

Varje förpackning innehåller 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Bendamustine Accord ska inandning och 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 cytotoxiska medel.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och därefter administreras som intravenös infusion. Aseptisk teknik ska användas.

1. Spädning

Dra aseptiskt upp den volym som krävs för nödvändig dos från Bendamustine Accord 25 mg/ml injektionsflaskan. Späd den totala rekommenderade dosen av Bendamustine Accord 25 mg/ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att ge en slutlig volym på cirka 500 ml.

Observera vid spädning av läkemedlet att koncentrationen (25 mg/ml) av bendamustin i Bendamustine Accord är högre än i vanliga bendamustinkoncentrat som en följd av beredning av läkemedel som innehåller bendamustinpulver.

Bendamustine Accord 25 mg/ml får endast spädas med 0,9 % NaCl-lösning och inte med några andra injicerbara lösningar.

Spädning enligt rekommendation ger en klar, färglös till gulaktig lösning, fri från synliga partiklar.

Läkemedlet ska inspekteras före användning. Om det vid inspektion finns synliga partiklar i lösningen eller om lösningen är missfärgad är det ett tecken på försämring. Sådana läkemedel får inte användas.

2. Administrering

Lösningen ges genom intravenös infusion under 30–60 minuter.

Injektionsflaskorna är avsedda för flerdosanvändning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. **INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. **NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37963

9. **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22.08.2022

10. **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.11.2023