

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 25 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

En injektionsflaska innehåller 100 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydrokloridmonohydrat).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Monoterapi vid kronisk lymfatisk leukemi

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

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

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

Multipelt myelom

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

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

Administreringssätt

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

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

Nedsatt benmärgsfunktion är relaterad till ökad hematologisk toxicitet orsakad av kemoterapi. Behandling ska inte påbörjas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till $< 3 \times 10^9/l$ respektive $< 75 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.3).

Behandlingen ska upphöra eller uppskjutas om antalet leukocyter och/eller trombocyter sjunker till $< 3 \times 10^9/l$ respektive $< 75 \times 10^9/l$. Behandlingen kan fortsätta när antalet leukocyter har ökat till $> 4 \times 10^9/l$ och antalet trombocyter till $> 100 \times 10^9/l$.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Under amning
- Svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin $> 51,3$ mikromol/l)
- Ikterus
- Svår benmärgssuppression och kraftigt förändrad blodstatus (antalet leukocyter och/eller trombocyter har sjunkit till $< 3 \times 10^9/l$ respektive $< 75 \times 10^9/l$).
- 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 rådask att omedelbart rapportera nya tecken på infektion, inklusive feber eller andningssymtom. Utsättande av bendamustinhydroklorid bör övervägas om det finns tecken på (opportunistiska) infektioner.

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

Reaktivering av hepatit B

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

Hudreaktioner

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

Icke-melanom hudcancer

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

Hjärtsjukdomar

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

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

Illamående, kräkningar

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

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 nekros 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 symtom 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 och minst 6 månader efter behandlingen. Manliga patienter bör inte bli far till ett barn under och upp till 3 månader efter behandling. De bör få råd om konservering av sperma före behandling med bendamustinhydroklorid, på grund av möjlig irreversibel infertilitet.

Extravasation

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*.

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

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

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

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/antikonception hos män och kvinnor

På grund av bendamustins gentoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmetoder under behandling med Bendamustine medac och 6 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas att använda effektiva preventivmetoder och att inte bli far till ett barn under behandling med Bendamustine medac och 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Råd om konservering av sperma ska sökas före behandling, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av behandling med Bendamustine medac.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

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

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan återspeglar de data som erhållits med bendamustinhydroklorid.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 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		Pneumocystis	Sepsis	Pneumoni, primär atypisk	

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)
	opportunistisk infektion (t.ex. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatit B)		jirovecii-pneumoni			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Tumörlyssyndrom	Myelodysplastiskt syndrom, akut myeloisk leukemi			
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni UNS, trombocytopeni , lymfopeni	Blödning, anemi, neutropeni	Pancytopeni	Benmärgssvikt	Hemolys	
Immunsystemet		Överkänslighet UNS		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Insomni, yrsel		Somnolens, afoni	Dysgeusi, parestesi, perifer sensorisk neuropati, antikolinergt syndrom, neurologiska störningar, ataxi, encefalit	
Hjärtat		Hjärt-dysfunktion, såsom palpitationer, angina pectoris, arytmi	Perikardiell utgjutning, myokardinfarkt, hjärtsvikt		Takykardi	Förmaksflimmer
Blodkärl		Hypotoni, hypertoni		Akut cirkulations-svikt	Flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungdysfunktion			Lungfibros	Pneumoni t, lungblödning
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Diarré, förstoppning, stomatit			Blödande esofagit, gastrointestinal blödning	
Lever och gallvägar						Lever-svikt

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)
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hudförändringar UNS, urtikaria		Erytem, dermatit, klåda, makulopapulösa utslag, hyperhidros		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) *
Njurar och urinvägar						Njursvikt, nefrogen diabetes insipidus
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré			Infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation, trötthet, pyrexia	Smärta, frossbrytningar, dehydrering, anorexi			Multiorgan-svikt	
Undersökningar	Sänkt hemoglobinnivå, förhöjd kreatininnivå, förhöjd ureanivå	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjd bilirubinnivå, hypokalemi				

UNS = utan närmare specifikation

(* = kombinationsbehandling med rituximab)

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Motåtgärder

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

Bendamustinhydroklorid och dess metaboliter är dialysabla i liten utsträckning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Bendamustinhydroklorid är ett alkylerande antitumörmedel med unik aktivitet.

Bendamustinhydroklorids antineoplastiska och cytocida effekter baseras huvudsakligen på en tvärbinding av enkla och dubbla DNA-strängar genom alkylering. Till följd av detta försämras såväl DNA:s matrisfunktion som DNA-syntesen och DNA-reparationen. Bendamustinhydroklorids antitumöreffekt har visats i flera studier *in vitro* på olika humana tumörcellinjer (bröstcancer, icke-småcellig och småcellig lungcancer, äggstockscarcinom 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 tumörlýssyndrom.

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

Indolenta non-Hodgkin-lymfom

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

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

Multipelt myelom

I en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie inkluderades 131 patienter med framskridet multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Förstahandsbehandling med bendamustinhydroklorid i kombination med prednison (BP) jämfördes med behandling med melfalan och prednison (MP). Dosen var bendamustinhydroklorid 150 mg/m^2 intravenöst dag 1 och 2 eller melfalan 15 mg/m^2 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/m^2 yta till 12 patienter var 28,2 minuter.

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Genomsnittlig total clearance efter 30 minuters intravenös infusion av 120 mg/m² 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: monohydroxibendamustin > bendamustin > dihydroxibendamustin > oxiderad metabolit > N-desmetylendamustin. Polära metaboliter elimineras främst via gallan.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Djurstudier visade att bendamustin är embryotoxiskt och teratogent.

Bendamustin inducerar kromosomavvikelser och är 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

3 år

Infusionsvätska, lösning

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

1. Beredning

Pulvret ska beredas omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats.

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

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

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

2. Spädning

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

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

3. Administrering

Lösningen administreras genom intravenös infusion under 30 - 60 min.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53296

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-10

Datum för förnyat godkännande: 2020-03-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-05