

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bendamustine medac 2,5 mg/ml stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 25 mg bendamústínhýdróklóríð (sem bendamústínhýdróklóríðeinhýdrat).
Eitt hettuglas inniheldur 100 mg bendamústínhýdróklóríð (sem bendamústínhýdróklóríðeinhýdrat).
1 ml af þykkninu inniheldur 2,5 mg bendamústínhýdróklóríð þegar því hefur verið blandað samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.6.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvítur til beinhvítur stofn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrsti meðferðarvalkostur við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (Binet-stig B eða C) hjá sjúklingum þar sem flúdarabín í samsettri krabbameinslyfjameðferð hentar ekki.

Einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hægt vaxandi eitlaæxlum, önnur en Hodgkinssjúkdómi, sem hafa ágerst meðan á einlyfja- eða samsettri meðferð með rítúxímabi stendur eða innan 6 mánaða í kjölfarið.

Fyrsta meðferð við mergæxlageri (Durie-Salmon-stig II sem ágerist eða stig III) samhliða prednisóni fyrir sjúklinga eldri en 65 ára sem uppfylla ekki skilyrðin til þess að komast í samgena stofnfrumuígræðslu og eru með klínískan taugakvilla á þeim tíma sem þeir greinast og eru því útilokaðir frá því að nota meðferð sem inniheldur talídómíð eða bortezómíb.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Einlyfjameðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

100 mg/m² líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á 1. og 2. degi; á 4 vikna fresti, allt að 6 sinnum.

Einlyfjameðferð við hægt vaxandi eitlaæxlum, öðrum en Hodgkinssjúkdómi, sem svara ekki meðferð með rítúxímabi

120 mg/m² líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á 1. og 2. degi; á 3 vikna fresti, a.m.k. 6 sinnum.

Mergæxlager

120 – 150 mg/m² líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á 1. og 2. degi, 60 mg/m² líkamsyfirborðs af prednisóni í bláæð eða til inntöku á 1. til 4. degi; á 4 vikna fresti, a.m.k. 3 sinnum.

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf er engin nauðsyn á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi < 1,2 mg/dl). Mælt er með að minnka skammtinn um 30% hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi 1,2 – 3,0 mg/dl).

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi > 3,0 mg/dl) (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf er engin nauðsyn á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun > 10 ml/mín. Reynsla af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er takmörkuð.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun bendamústínhýdróklóríðs hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru ekki nægjanlegar til að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir sjúklingar

Engar vísbendingar eru um að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Gefa skal lyfið með innrennsli í bláæð á 30 – 60 mínútum (sjá kafla 6.6).

Gefa verður innrennslið undir yfirumsjón læknis sem hefur viðeigandi menntun og reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Léleg starfsemi beinmergs hefur í för með sér auknar eiturvekanir á blóð af völdum krabbameinslyfja. Ekki skal hefja meðferð ef mæligildi hvítfrumna hafa lækkað < 3.000/μl og/eða mæligildi blóðflagna hafa lækkað < 75.000/μl (sjá kafla 4.3).

Hætta skal meðferð eða fresta henni ef mæligildi hvítfrumna hafa lækkað í < 3.000/míkról og/eða mæligildi blóðflagna hafa lækkað í < 75.000/míkról. Halda má meðferð áfram eftir að mæligildi hvítfrumna hafa lækkað í > 4.000/míkról og mæligildi blóðflagna í > 100.000/míkról. Lágmarksgildi hvítfrumna og blóðflagna næst eftir 14-20 daga og endurnýjun verður eftir 3-5 vikur. Í meðferðarhléum er mælt með að fylgjast nákvæmlega með fjölda blóðkorna (sjá kafla 4.4).

Komi fram aðrar eiturvekanir en á blóð er nauðsynlegt að byggja skammtalækkanir á verstu einkunnum á CTC-skala (Common Toxicity Criteria) í næstu meðferðarlotu á undan. Mælt er með að minnka skammtinn um 50% ef fram koma 3. stigs eiturvekanir skv. CTC-skala. Mælt er með að gera hlé á meðferðinni ef fram koma 4. stigs eiturvekanir skv. CTC-skala.

Ef sjúklingur þarf á skammtaaðlögun að halda verður að gefa minni skammt sem sérstaklega hefur verið reiknaður út fyrir sjúklinginn á 1. og 2. degi í viðkomandi meðferðarlotu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðan á brjóstagjöf stendur
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi > 3,0 mg/dl)
- Gula
- Alvarleg beinmergsbæling og alvarlegar breytingar á fjölda blóðkorna (mæligildi hvítfrumna lækkuð < 3.000/μl og/eða mæligildi blóðflagna lækkuð < 75.000/μl)
- Meiri háttar skurðaðgerð innan við 30 dögum áður en meðferð hefst

- Sýkingar, einkum þegar fyrir hendi er hvítfrumnafeð
- Bólusetning við mýgulusótt

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mergbæling

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með bendamústínhýdróklóríði getur orðið vart við mergbælingu. Komi fram meðferðartengd mergbæling er nauðsynlegt að fylgjast með hvítfrumum, blóðflögum, blóðrauða og daufkyrningum að minnsta kosti vikulega. Áður en næsta meðferðarlota er hafin er mælt með að eftirfarandi breytur hafi náðst: Mæligildi hvítfrumna $> 4.000/\mu\text{l}$ og/eða blóðflagna $> 100.000/\mu\text{l}$.

Sýkingar

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fram við notkun bendamústínhýdróklóríðs, þ.m.t. bakteríu- (sýklasótt, lungnabólga) og tækifærissýkingar svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, sýking af völdum hlaupabóluveiru (*varicella zoster*) og sýking af völdum cytómegalóveiru. Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) eftir notkun bendamústíns, þar með talin banvæn tilvik, sérstaklega í samsettri meðferð með rítúxímabi eða obínútuzúmabi. Meðferð með bendamústínhýdróklóríði getur valdið langvinnri eitilfrumnafeð ($< 600/\text{míkról}$) og fáum CD4-jákvæðum T frumum (T hjálparfrumum) ($< 200/\text{míkról}$) í a.m.k. 7 – 9 mánuði eftir að meðferð er lokið. Oftar er greint frá eitilfrumnafeð og eyðingu CD4-jákvæðra T frumna hjá sjúklingum sem fá bendamústín samhliða rituximabi. Sjúklingar með eitilfrumnafeð og fáar CD4-jákvæðar T frumur eftir meðferð með bendamústínhýdróklóríði eru næmari fyrir (tækifæris-) sýkingum. Íhuga á fyrirbyggjandi meðferð við lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* ef um er að ræða fáar CD4-jákvæðar T frumur ($< 200/\text{míkról}$). Fylgjast á með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna frá öndunarfarum allan tímann meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna tafarlaust um ný teikn sýkinga, þ.m.t. hita og einkenni frá öndunarfarum. Íhuga skal að stöðva meðferð með bendamústínhýdróklóríði ef teikn eru um (tækifæris-) sýkingar.

Íhuga skal ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) við mismunagreiningu hjá sjúklingum með ný eða versnandi taugatengd, vitræn eða atferlistengd teikn eða einkenni. Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal framkvæma viðeigandi greiningarmat og stöðva meðferð þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð.

Endurvirkjun lifrabólgu B

Komið hefur fyrir að lifrabólga B hefur endurvirkjast hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar, eftir að þeir hafa fengið bendamústínhýdróklóríð. Sum þessara tilvika leiddu til bráðrar lifrabilunar eða dauða. Skima á fyrir sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru hjá sjúklingum áður en meðferð með bendamústínhýdróklóríði er hafin. Leita á ráða hjá sérfræðingum í lifrarsjúkdómum og meðferð við lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem hafa reynst jákvæðir í prófi fyrir lifrabólgu B (þ.m.t. sjúklingum með virkan sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir í slíku prófi meðan á meðferð stendur. Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa meðferð með bendamústínhýdróklóríði, með tilliti til teikna og einkenna lifrabólgu B, allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í nokkra mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8).

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um fjölda húðviðbragða. Meðal þessara viðbragða hafa verið útbrot, alvarleg húðviðbrögð og útbrot með blöðrumyndun. Tilkynnt hefur verið um tilvik Stevens – Johnson heilkennis, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem sum voru banvæn, við notkun bendamústínhýdróklóríðs. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að kenna sjúklingum að þekkja teikn og einkenni þessara aukaverkana og benda þeim á að leita læknis tafarlaust ef þeir fá slík einkenni. Sum þessara viðbragða komu fram þegar bendamústínhýdróklóríð var gefið samhliða öðrum krabbameinslyfjum, þannig að óvíst er hver tengslin eru nákvæmlega. Þegar fram koma húðviðbrögð geta þau ágerst með tímanum og orðið alvarlegri við frekari meðferð. Ef húðviðbrögð ágerast skal fresta því að gefa Bendamustine medac

eða hætta því alveg. Þegar fram koma alvarleg húðviðbrögð og grunur leikur á að þau tengist bendamústínhydróklóríði, skal hætta meðferð.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbameini og flöguþekjukrabbameini) hjá sjúklingum sem fá meðferð með bendamústíni. Mælt er með reglubundinni húðskoðun hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru með áhættuþætti húðkrabbameins.

Hjartasjúkdómar

Meðan á meðferð með bendamústínhydróklóríði stendur er nauðsynlegt að fylgjast náið með kalíumpéttni í blóði sjúklinga með hjartasjúkdóma og gefa verður kalíumbætiefni þegar $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$, og taka þarf hjartalínurit.

Tilkynnt hefur verið um banvæn tilfelli af hjartadrepum og hjartabilun meðan á meðferð með bendamústínhydróklóríði stendur. Fylgjast á náið með sjúklingum með eða sögu um hjartasjúkdóma.

Ógleði, uppköst

Gefa má lyf við uppköstum sem einkenameðferð við ógleði og uppköstum.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome (TLS)) samfara meðferð með bendamústínhydróklóríði hjá sjúklingum í klínískum prófunum. Heilkennið kemur gjarnan fram innan 48 klst. eftir fyrsta skammtinn af bendamústínhydróklóríði og ef ekki er gripið til neinna úrræða getur það leitt til bráðrar nýrnabilunar og andláts. Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem viðunandi vökvun, náið eftirlit með efnasamsetningu blóðsins, einkum gildum kalíums og þvagsýru og notkun lyfja sem draga úr þéttni þvagsýru í blóði (allópúrínól og rasbúricase), áður en meðferð er hafin. Greint hefur verið frá fáeinum tilvikum um Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju þegar bendamústín og allópúrínól eru gefin samhliða.

Bráðaofnæmi

Innrennslisviðbrögð við bendamústínhydróklóríði hafa verið algeng í klínískum prófunum. Einkenni eru yfirleitt væg og eru meðal annars sótthiti, kuldaþrollur, kláði og útbrot. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa komið fram alvarleg bráðaofnæmis- og ofnæmislík viðbrögð. Nauðsynlegt er að spyrja sjúklinga um einkenni sem benda til innrennslisviðbragða eftir fyrstu meðferðarlotuna. Íhuga verður að grípa til úrræða, á borð við andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera, til þess að koma í veg fyrir alvarleg viðbrögð í síðari meðferðarlotum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið innrennslisviðbrögð. Hjá sjúklingum þar sem vart varð við 3. stigs eða alvarlegri ofnæmisviðbrögð var lyfið yfirleitt ekki gefið á ný.

Getnaðarvarnir

Bendamústínhydróklóríð veldur vansköpun og stökkbreytingum.

Konur skulu forðast þungun meðan á meðferð stendur og í minnst 6 mánuði eftir meðferð. Karlkyns sjúklingar eiga ekki að geta barn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir meðferðina. Þeir eiga að leita ráðlegginga um varðveislu á sæði áður en meðferð með bendamústínhydróklóríði hefst vegna möguleika á varanlegri ófrjósemi.

Gjöf utan æðar

Inndælingu utan æðar skal stöðva tafarlaust. Fjarlægja skal nálina eftir að dregið hefur verið stuttlega upp í hana aftur. Því næst skal kæla vefinn sem kemst í snertingu við lyfið. Hafa skal handlegginn upphækkaðan. Enginn augljós ávinningur er af viðbótarmeðferðum eins og t.d. notkun barkstera.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum *in vivo*.

Þegar Bendamustine medac er gefið samhliða mergbælandi lyfjum geta áhrif Bendamustine medac og/eða lyfsins sem gefið er samhliða á beinmerginna magnast.

spc (IS) Bendamustine medac 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 11/2023

Allar meðferðir sem draga úr líkamlegri getu sjúklingsins (performance status) eða skerða beinmergsstarfsemi geta aukið eiturverkanir Bendamustine medac.

Notkun Bendamustine medac samhliða ciklósporíni eða takrólímusi getur leitt til óhóflegrar ónæmisbælingar og hættu á eítífrumufjölgun.

Frumuhemjandi lyf geta dregið úr mótefnamyndun eftir bólusetningu með lifandi veirum og aukið hættuna á sýkingu sem leitt getur til andláts. Þessi hættu er enn meiri hjá einstaklingum sem eru þegar með ónæmisbælingu vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Cýtókróm P450 (CYP) 1A2 ísóensím tekur þátt í umbrotum bendamústíns (sjá kafla 5.2). Þess vegna gætu komið fram milliverkanir við CYP1A2-hemla, svo sem flúvoxamín, cíprófloxacín, acýklóvír og címetidín.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Vegna hugsanlegra eiturverkana bendamústíns á erfðafni (sjá kafla 5.3) ættu konur sem geta orðið þungaðar að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan þær eru í meðferð með Bendamustine medac og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Körlum er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir og að geta ekki barn á meðan þeir fá Bendamustine medac og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um notkun Bendamustine medac á meðgöngu. Í forklínískum rannsóknum hafði Bendamustine medac banvæn áhrif á fósturvísi/fóstur, vanskapandi áhrif og eiturverkanir á erfðafni (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota bendamústínhýdróklóríð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Uppfræða skal móðurina um hættuna fyrir fósturið. Ef meðferð með Bendamustine medac er algerlega nauðsynleg á meðgöngu eða ef þungun verður meðan á meðferð stendur, skal uppfærða sjúklinginn um hættunna fyrir ófædda barnið og sinna nánú eftirliti. Íhuga skal möguleikann á erfðaráðgjöf.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort bendamústín berst í brjóstamjólk og því má ekki nota Bendamustine medac meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3). Hætta verður brjóstagjöf meðan á meðferð með Bendamustine medac stendur.

Frjósemi

Aukaverkanir á frjósemi hafa komið fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3). Leita ber ráðlegginga um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst vegna möguleikans á varanlegri ófrjósemi vegna meðferðar með Bendamustine medac.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bendamústínhýdróklóríð hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hefur verið tilkynnt um hreyfiglöp, úttaugakvilla og svefnhöfga meðan á meðferð með bendamústínhýdróklóríði stendur (sjá kafla 4.8). Gefa skal sjúklingum fyrirsmæli um að forðast athafnir sem gætu verið hættulegar, eins og að aka og nota vélar, verði þeir varir við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanir við notkun bendamústínhydróklóríðs eru aukaverkanir á blóð (hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð), eiturverkanir á húð (ofnæmisviðbrögð), almenn einkenni (sótthiti), einkenni frá meltingarfærum (ógleði, uppköst).

Tafla með samantekt aukaverkana

Taflan hér fyrir neðan endurspeglar upplýsingar sem fengist hafa við notkun bendamústínhydróklóríðs.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar > 1/10	Algengar $\geq 1/100$ til < 1/10	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til < 1/100	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til < 1/1.000	Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra	Sýkingar, ekki nánar skilgreinndar (NOS), þ.m.t. tækifærissýkingar (t.d. af völdum ristils, cýtó-megalóveiru, lifrabólgu B)		Lungna-bólga af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sýklasótt	Frumkomin, ódæmigerð (atypical) lungnabólga	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Æxlislýsuheilkenni	Mergmis-þroski (myelodysplastic syndrome), brátt mergfrumu hvítblæði (acute myeloid leukemia)			
Blóð og eitlar	Hvítfrumnafæð NOS, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð	Blæðing, blóðleysi, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð	Beinmergsbilun	Blóðlýsa	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi NOS		Bráðaofnæmis viðbrögð, ofnæmislík viðbrögð	Bráðaofnæmis lost	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar > 1/10	Algengar $\geq 1/100$ til < 1/10	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til < 1/100	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til < 1/1.000	Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrir-liggjandi gögnum)
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefnleysi, sundl		Svefnhöfgi, raddleysi	Truflað bragðskyn, náladofi (paraesthesia) úttaugakvilli, andkólínvirkt heilkenni, taugasjúkdómar, hreyfiglöp, heilabólga	
Hjarta		Hjartabilun, s.s. hjartsláttarónot, hjartaöng, hjartsláttar-truflanir	Vökvi í gollurshúsi, hjartadrep, hjartabilun		Hraðsláttur	Gáttatif
Æðar		Lágþrýstingur, háþrýstingur		Brátt blóðrásarlost	Bláæðabólga	
Öndunarfæri brjósthól og miðmæti		Lungnabilun			Trefjun í lungum	Lungna-bólga, blæðing í lungna-blöðrum
Meltingafæri	Ógleði, uppköst	Niðurgangur, hægðatregða, munnbólga			Blæðandi vélindisbólga, blæðing í maga eða þörmum	
Lifur og gall						Lifrabilun
Húð og undirhúð		Hárlos, húðkvillar, ekki nánar skilgreindir NOS, ofsakláði		Hörundsroði, húðbólga, kláði, dröfnuörðu-útbrot (macular-papular rash, ofsvitnun		Stevens-Johnson heilkenni, eitrunar-dreplos húðþekju (toxic epidermal necro-lysis), lyfjavið-brögð með eósínfíkla fjöld og altækum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar > 1/10	Algengar $\geq 1/100$ til < 1/10	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til < 1/100	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til < 1/1.000	Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrir-liggjandi gögnum)
						ein-kennum (DRESS) *
Nýru og þvægfæri						Nýrna-bilun, flóðmiga á stigi nýrna (nephro-genic diabetes insipidus)
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðateppa			Ófrjósemi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Slímhúðarbólga, þreyta, sótthiti	Verkur, kuldahrollur, ofþornun, lystarleysi			Fjöllíffæra-bilun	
Rannsóknarniðurstöður	Lækkaður blóðrauði, hækkað kreatínín, hækkað þvægefni	Hækkuð AST ensím, hækkuð ALT ensím, hækkun á ensíminu alkalískur fosfatasi, hækkaður gallrauði, lágt kalíum í blóði				

NOS = Ekki tilgreint frekar (Not otherwise specified)

(* = samsett meðferð með rituximabi)

Lýsing á nokkrum aukaverkunum

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um drep eftir að lyfið hefur verið gefið utan æðar fyrir slysn og æxlislýsuheilkenni og bráðaofnæmi.

Hætta á mergmisþroska (myelodysplastic syndrome) og bráðu mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia) er aukin hjá sjúklingum sem fá meðferð með alkýlerandi efnum (þ.m.t. bendamústín). Afleiddur illkynja sjúkdómur getur komið fram mörgum árum eftir að meðferðinni með krabbameinslyfinu var hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Eftir að gefið var 30 mín. innrennsli af bendamústínhydróklóríði einu sinni á 3 vikna fresti reyndist hámarksþolskammtur vera 280 mg/m². Fram komu 2. stigs eiturvekanir á hjarta skv. CTC-skala sem samræmdust blóðþurrðarbreytingum á hjartarafriti og voru taldar skammtatakmarkandi.

Í síðari rannsókn með 30 mín. innrennsli af bendamústínhydróklóríði á 1. og 2. degi á 3 vikna fresti reyndist hámarksþolskammtur vera 180 mg/m². Skammtatakmarkandi eiturvekunin var 4. stigs blóðflagnafæð. Eiturvekanir á hjarta reyndust ekki skammtatakmarkandi þegar fylgt var þessari meðferðaráætlun.

Gagnúrræði

Ekkert sérstakt mótlyf er til. Beinmergsígræðsla og blóðgjöf (blóðflögur, rauðkornapykkni) eða gjöf á blóðvaxtarþáttum koma til greina sem árangursrík gagnúrræði til þess að hafa hemil á aukaverkunum á blóð.

Bendamústínhydróklóríð og umbrotsefni þess hreinsast lítillega brott við skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, alkýlerandi efni, ATC-flokkur: L01AA09

Bendamústínhydróklóríð er alkýlerandi efni með einstaka æxlishefjandi verkun. Æxlishefjandi og frumudrepandi áhrif bendamústínhydróklóríðs byggjast aðallega á krosstengingu einstengja og tvístengja DNA með alkýleringu. Við það skerðist starfsemi DNA í kjarnastoðgrindinni (DNA matrix functions) og nýmyndun og viðgerðir á DNA. Sýnt hefur verið fram á æxlishefjandi áhrif bendamústínhydróklóríðs í nokkrum rannsóknum *in vitro* í mismunandi tegundum æxlisfrumna úr mönnum (brjóstakrabbamein, lungakrabbamein, bæði af smáfrumugerð og önnur, eggjastokkrabbamein og mismunandi hvítblæði) og *in vivo* í mismunandi tilraunalíkönum með æxli frá mús, rottum og mönnum (sortuæxli, brjóstakrabbamein, sarkmei, eitilæxli, hvítblæði og smáfrumukrabbamein úr lungum).

Bendamústínhydróklóríð reyndist hafa annars konar virkni í tegundum æxlisfrumna úr mönnum en önnur alkýlerandi efni. Ekkert eða afar lítið krossónæmi virtist fylgja virka efninu í tegundum æxlisfrumna úr mönnum með mismunandi ónæmisferli að minnsta kosti að hluta til vegna tiltölulega varanlegrar DNA-milliverkunar. Auk þess var sýnt fram á í klínískum rannsóknum að ekkert fullkomið krossónæmi er milli bendamústíns og antrasýklína, alkýlerandi lyfja eða rítúxímabs. Hins vegar er fjöldi sjúklinga sem metinn var lítill.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Stuðningur við að lyfið sé notað við langvinnu eitilfrumuhvítblæði er fenginn úr einni opinni rannsókn þar sem bendamústín var borið saman við klórambúvíl. Í þessari framsýnu, fjölsetra, slembiröðuðu rannsókn voru 319 áður ómeðhöndlaðir sjúklingar, sem þörfuðust meðferðar við langvinnu eitilfrumuhvítblæði á Binet-stigi B eða C, skráðir til þátttöku. Borin var saman fyrsta meðferð með bendamústínhydróklóríði (BEN) 100 mg/m² i.v. á 1. og 2. degi og meðferð með klórambúvíli (KLB) 0,8 mg/kg á 1. og 15. degi í 6 meðferðarlotur í báðum meðferðarörmunum. Sjúklingarnir fengu allópúrínól til þess að koma í veg fyrir æxlislýsuheilkenni.

Hjá sjúklingum sem fengu BEN var miðgildi lifunar án versnunar marktækt hærra en hjá sjúklingum sem fengu KLB (21,5 á móti 8,3 mánuðir, $p < 0,0001$ í síðasta eftirliti). Ekki var tölfræðilega marktækur mismunur á heildarlifun (miðgildi var ekki náð). Miðgildi tímalengdar sjúkdómshlés var 19 mánuðir í BEN meðferð og 6 mánuðir í KLB meðferð ($p < 0,0001$). Mat á öryggi í báðum meðferðarörmum leiddi ekkert óvænt í ljós hvað varðar eðli og tíðni aukaverkana. Skammturinn af BEN var lækkaður hjá 34% sjúklinga. Meðferð með BEN var hætt hjá 3,9% sjúklinga vegna ofnæmisviðbragða.

Hægvaxandi eitilæxli önnur en Hodgkinssjúkdómur

Stuðningur við að lyfið gagnist við hægt vaxandi eitilæxlum öðrum en Hodgkinssjúkdómi, byggðist á tveimur II. stigs rannsóknum án samanburðar. Í meginrannsókninni, sem var framsýn, fjölsetra og opin rannsókn, voru 100 sjúklingar með hægt vaxandi B-frumu-eitilæxli önnur en Hodgkinssjúkdóm, sem svöruðu ekki rítúxímabi í einlyfja- eða samsettri meðferð, meðhöndlaðir með BEN einu sér. Sjúklingar höfðu fengið að meðaltali 3 fyrri lotur með krabbameinslyfjum eða ónæmisörvandi meðferð (biological therapy). Miðgildi fjölda af fyrri meðferðarlotum með rítúxímabi var 2.

Sjúklingarnir höfðu ekki sýnt neina svörun eða sjúkdómur þeirra hafði versnað innan 6 mánaða eftir meðferð með rítúxímabi.

Skammturinn af BEN var 120 mg/m^2 i.v. á 1. og 2. degi og ráðgerðar voru að minnsta kosti 6 meðferðarlotur. Hversu lengi meðferðin varði valt á svörun (6 meðferðarlotur ráðgerðar).

Heildarhlutfall svörunar var 75 %, þar af sýndu 17% fulla svörun (full svörun og óstaðfest full svörun) og 58 % hlutasvörun samkvæmt mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar. Miðgildi tímalengdar sjúkdómshlés var 40 vikur. BEN þoldist almennt vel þegar það var gefið í þessum skammti og samkvæmt þessari tímaáætlun.

Gagnsemi lyfsins við þessum sjúkdómi hefur fengið enn frekari stuðning í annarri framsýnni, fjölsetra, opinni rannsókn þar sem 77 sjúklingar voru skráðir til þátttöku. Sjúklingahópurinn var misleitari og var m.a. með: eitilfrumukrabbamein önnur en Hodgkinssjúkdóm, sem voru hægt vaxandi eða með ummynduðum B-frumum sem ekki svöruðu meðferð með rítúxímabi í einlyfja- eða samsettri meðferð. Sjúklingarnir höfðu ekki sýnt neina svörun eða höfðu versnað af sjúkdómi sínum innan 6 mánaða eða höfðu fengið óæskileg viðbrögð við fyrri meðferð með rítúxímabi. Sjúklingar höfðu fengið að meðaltali 3 fyrri lotur með krabbameinslyfjum eða ónæmisörvandi meðferð. Miðgildi fjölda af fyrri meðferðarlotum með rítúxímabi var 2. Heildarsvörunarhlutfall var 76 % og miðgildi tímalengdar svörunar var 5 mánuðir (29 [95 % CI 22,1, 43,1] vikur).

Mergæxlagar

Í framsýnni, fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn var 131 sjúklingur með langt gengið mergæxlagar (á Durie-Salmon-stigi II sem ágerist eða stigi III) skráður til þátttöku. Fyrsta meðferð með bendamústínhýdróklóríði samhliða prednisóni (BP) var borin saman við meðferð með melphalani og prednisóni (MP). Skammturinn var bendamústínhýdróklóríð 150 mg/m^2 i.v. á 1. og 2. degi eða melphalan 15 mg/m^2 i.v. á 1. degi, í báðum tilvikum samhliða prednisóni. Hversu lengi meðferðin varði fór eftir svörun og meðallengd hennar var 6,8 meðferðarlotur hjá hópnum sem fékk BP og 8,7 meðferðarlotur hjá hópnum sem fékk MP.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með BP var miðgildi lifunar án versnunar hærra en hjá sjúklingum sem fengu MP (15 [95 % CI 12-21] á móti 12 [95 % CI 10-14] mánuðir) ($p = 0,0566$). Miðgildi tímans fram að því að meðferð brást var 14 mánuðir á meðferð með BP og 9 mánuðir á meðferð með MP. Tímalengd sjúkdómshlés var 18 mánuðir í meðferð með BP og 12 mánuðir í meðferð með MP. Ekki reyndist vera marktækur mismunur á heildarlifun (35 mánuðir á BP samanborið við 33 mánuðir á MP). Í báðum meðferðarörmunum þoldust lyfin í samræmi við þekkt öryggismynstur viðkomandi lyfja en marktækt meira var um skammtalækkanir í BP-arminum.

5.2 Lyfjahlvörð

Dreifing

Helmingunartími brotthvarfs $t_{1/2\beta}$ eftir 30 mínútna innrennsli í bláæð með 120 mg/m^2 líkamsyfirborðs hjá 12 einstaklingum 28,2 mínútur.

Eftir 30 mín. innrennsli í bláæð var dreifingarrúmmál miðhólfsins 19,3 l. Þegar jafnvægi hafði náðst eftir inndælingu á stökum skammti í bláæð var dreifingarrúmmál 15,8-20,5 l.

spc (IS) Bendamustine medac 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion

National version: 11/2023

Meira en 95 % af efninu binst plasmapróteinum (einkum albúmini).

Umbrot

Vatnsrof í einhýdroxý- og tvíhýdroxý-bendamústín er mikilvæg úthreinsunarleið bendamústíns. Cýtókróm P450 (CYP) 1A2 ísóensím tekur þátt í myndun N-desmetýl-bendamústíns og gamma-hýdroxý-bendamústíns við umbrot í lifur. Önnur mikilvæg umbrotaleið bendamústíns felst í tengingu við glútatíón.

In vitro hefur bendamústín ekki hamlandi áhrif á CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 3A4.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun eftir að 120 mg/m² líkamsyfirborðs voru gefin 12 einstaklingum með 30 mín. innrennsli í bláæð var að meðaltali 639,4 ml/mínútu. Um það bil 20 % af skammtinum sem gefinn var endurheimtist í þvagi innan 24 klst. Þau efni sem skildust út í þvagi röðuðust eftir magni svona: einhýdroxý-bendamústín > bendamústín > tvíhýdroxý-bendamústín > oxað umbrotsefni > N-desmetýl-bendamústín. Brotthvarf helstu póluðu umbrotsefnanna (polar metabolites) fer fram í galli.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með 30 – 70 % af lifrinni sýkt af æxli og vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi < 1,2 mg/dl) reyndist engin breyting vera á lyfjahvörfum. Enginn marktækur mismunur reyndist vera miðað við sjúklinga með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi á C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, dreifingarrúmmáli og úthreinsun. AUC og heildarúthreinsun bendamústíns úr líkamanum eru í öfugu hlutfalli við gallrauða í sermi.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun > 10 ml/mín., þ.m.t. sjúklingum sem háðir eru skilun var enginn marktækur munur miðað við sjúklinga með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi á C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, dreifingarrúmmáli og úthreinsun.

Aldraðir einstaklingar

Einstaklingar allt að 84 ára voru skráðir til þátttöku í rannsóknum á lyfjahvörfum. Hærri aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf bendamústíns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtnun sem er svipuð meðferðarskömmtnun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Við vefjafræðirannsóknir á hundum kom fram blóðsókn í slímhúð og blæðingar í meltingarvegi sem var sjáanleg með berum augum. Í smásjárrannsóknum sáust víðtækar breytingar á eitilvef sem bentu til ónæmisbælingar og píplubreytingar í nýrum og eistum, og auk þess rýrnunar- og drepbreytingar í þekjuvef blöðruhálskirtils.

Dýraránnsóknir leiddu í ljós að bendamústín getur valdið eiturvefunum á fóstur og vansköpun.

Bendamústín framkallar frávík í litningum og veldur stökkbreytingum bæði *in vivo* og *in vitro*. Í langtímarannsóknum á kvenkyns músum hafði bendamústín krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Innrennslislyf, lausn

Eftir blöndun og þynningu hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3,5 klst. við 25° C/60 % rakastig (RH) og í 2 daga við 2° C til 8° C í pólýetýlenpokum.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað samstundis eru geymslutími og aðstæður þar til blandaða lyfið er notað á ábyrgð notanda og skal almennt ekki vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema ef blöndun/þynning (o.s.frv.) hafi farið fram við öruggar og samþykktar smitgátaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

25 ml hettuglös úr gulbrúnu gleri af tegund I, með gúmmítappa og smelliloki úr áli.

50 ml hettuglös úr gulbrúnu gleri af tegund I, með gúmmítappa og smelliloki úr áli.

25 ml hettuglösinn innihalda 25 mg bendamústínhýdróklóríð og eru afgreidd í öskjum með 1, 5 og 10 hettuglösum.

50 ml hettuglösinn innihalda 100 mg bendamústínhýdróklóríð og eru afgreidd í öskjum með 1 og 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við meðferð bendamústínhýdróklóríðs skal forðast innöndun, snertingu við húð eða snertingu við slímhúðir (notið hanska og hlífðarfatnað!). Líkamshluta sem mengast skal skola vandlega með vatni og sápu og skola skal augu með jafnþrýstinni saltvatnslausn. Ef þess er kostur, er ráðlagt að vinna á sérstökum öryggisvinnubekk (með lagstreymi) klæddum einnota ídrægum dúk sem er vökvapéttur. Útiloka skal þungað starfsfólk frá því að meðhöndla frumuhemjandi lyf.

Stofninn fyrir innrennslisþykkið, lausn verður að blanda saman við vatn fyrir stungulyf og þynna með 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf og loks gefa það með innrennsli í bláæð. Beita skal smitsæfðum aðferðum.

1. Blöndun

Blanda skal stofninn strax eftir að hettuglasið er rofið.

Blandið innihaldi hvers hettuglass með Bendamustine medac sem inniheldur 25 mg bendamústínhýdróklóríð, saman við 10 ml af vatni fyrir stungulyf með því að hrista.

Blandið innihaldi hvers hettuglass með Bendamustine medac sem inniheldur 100 mg bendamústínhýdróklóríð, saman við 40 ml af vatni fyrir stungulyf með því að hrista.

Blandaða þykkið inniheldur 2,5 mg bendamústínhýdróklóríði í hverjum ml og lausnin er tær og litlaus.

2. Þynning

Um leið og lausnin er orðin tær (yfirleitt eftir 5 – 10 mínútur) skal þynna ráðlagðan heildarskammtinn af Bendamustine medac strax með 0,9 % NaCl-laun þannig að heildarrúmmálið verði u.þ.b. 500 ml. Bendamustine medac verður að þynna með 0,9 % NaCl-laun og engri annarri laun fyrir stungulyf.

3. Lyfjagiöf

Gefa skal lausnina með innrennsli í bláæð í 30 – 60 mín.

Hettuglösín eru einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/16/046/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. maí 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. apríl 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. nóvember 2023.