

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Bendamustine Accord 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 þykkni inniheldur 2,5 mg bendamústínhýdróklóríð (sem bendamústínhýdróklóríðeinhýdrat)  
þegar það er blandað samkvæmt kafla 6.6.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Hvítur, örkrystallaður stofn

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fyrsti meðferðarkostur við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (Binet stig B eða C) hjá sjúklingum þar sem samsett krabbameinslyfjameðferð með flúdarabíni hentar ekki.

Hægvaxandi eitilæxli önnur en af Hodgkins-gerð, sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem sýna versnun sjúkdóms meðan á meðferð stendur eða innan 6 mánaða eftir að henni lýkur með rituximabi eða meðferðaráætlun sem felur í sér rituximab.

Sem helsti meðferðarkostur við mergæxli (Durie-Salmon stig II með versnun eða stig III) samhliða prednisóni handa sjúklingum eldri en 65 ára sem eru ekki tækir í samgena stofnfrumuígræðslu og eru með klínískan taugakvilla við greiningu sem kemur í veg fyrir notkun meðferðar sem felur í sér talídómíð eða bortezomib.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### Einlyfjameðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði

100 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á dögum 1 og 2; á 4 vikna fresti, allt að 6 sinnum.

##### Einlyfjameðferð við hægvaxandi eitilæxlum öðrum en af Hodgkins-gerð, sem svara ekki meðferð með rituximabi

120 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á dögum 1 og 2; á 3 vikna fresti, a.m.k. 6 sinnum.

##### Mergæxli

120 - 150 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af bendamústínhýdróklóríði á dögum 1 og 2, 60 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af prednisóni í bláæð eða til inntöku á dögum 1 til 4; á 4 vikna fresti, a.m.k. 3 sinnum.

### Skert lifrarstarfsemi

Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi < 1,2 mg/dl). Mælt er með 30% minnkun skammts hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi 1,2 – 3,0 mg/dl).

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

### Skert nýrnastarfsemi

Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf er engin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem nemur > 10 ml/mín. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun bendamústínhydróklóríðs hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru ekki nægar til að hægt sé að ráðleggja ákveðna skammta.

### Aldraðir sjúklingar

Ekkert bendir til þess að þörf sé á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá einnig kafla 5.2).

### Lyfjagjöf

Til innrennslis í bláæð á 30 - 60 mínútum (sjá kafla 6.6).

Innrennslis þarf að gefa undir umsjón læknis sem býr yfir hæfni 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 hvítum blóðkornum hefur fækkað í < 3.000/μl og/eða blóðflögum hefur fækkað í < 75.000/μl (sjá kafla 4.3).

Hætta skal meðferð eða fresta henni ef hvítum blóðkornum hefur fækkað í < 3.000/μl og/eða blóðflögum hefur fækkað í < 75.000/μl. Halda má meðferð áfram eftir að hvítum blóðkornum hefur fjölgað í > 4.000/μl og blóðflögum hefur fjölgað í > 100.000/μl.

Lággildi hvíttra blóðkorna 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 skammtalækkunar á verstu flokkun samkvæmt CTC (Common Toxicity Criteria) í næstu meðferðarlotu á undan. Mælt er með að lækka skammtinn um 50% ef fram koma 3. stigs eiturvekanir skv. CTC. Mælt er með að gera hlé á meðferð ef fram koma 4. gráðu eiturvekanir skv. CTC.

Ef sjúklingur þarf á skammtaaðlögun að halda verður að gefa lækkaða skammtinn 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 efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Við brjóstagjöf

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi > 3,0 mg/dl)

Gula

Alvarleg beinmergsbæling og alvarlegar breytingar á blóðhag (gildi hvítfrumna og/eða blóðflagna hafa lækkað niður í < 3.000/μl eða < 75.000/μl, í þessari röð)

Stór skurðaðgerð innan við 30 dögum áður en meðferð hefst

Sýkingar, einkum samfara hvítfrumnafæð

Bólusetning við gulusótt

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Mergbæling

Sjúklingar sem fá meðferð með bendamústínhydróklóríði kunna að fá mergbælingu. Ef meðferðartengd mergbæling kemur fram þarf að hafa eftirlit með hvítfrumum, blóðflögum, blóðrauða og daufkyrningum að minnsta kosti einu sinni í viku. Áður en næsta meðferðarlota er hafin er mælt með eftirfarandi breytum: gildi hvítfrumna og/eða blóðflagna  $> 4.000/\mu\text{l}$  eða  $> 100.000/\mu\text{l}$ , í þessari röð.

##### Sýkingar

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fyrir við notkun bendamústínhydróklóríðs, þ.m.t. bakteríu- (blóðsýking, lungnabólga) og tækifærissýkingar svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, sýking af völdum hlaupabóluveiru (*varicella zoster*) og sýking af völdum cýtómegalóveiru. 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 bendamústínhydróklóríði getur valdið langvarandi eitilfrumnafæð ( $< 600/\mu\text{l}$ ) og litlum fjölda CD4-jákvæðra T-frumna (T-hjálparfrumna) ( $< 200/\mu\text{l}$ ) í a.m.k. 7–9 mánuði eftir að meðferð lýkur. Meira ber á eitilfrumnafæð og fækkun CD4-jákvæðra T-frumna þegar bendamústín er notað samhliða rituxímabi.

Sjúklingar sem fá eitilfrumnafæð og lítinn fjölda CD4-jákvæðra T-frumna eftir meðferð með bendamústínhydróklóríði 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 ( $< 200/\mu\text{l}$ ). Því á að fylgjast með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna frá öndunarfærum allan tímann meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna tafarlaust um ný merki sýkinga, þ.m.t. hita og einkenni frá öndunarfærum. Íhuga skal að hætta notkun bendamústínhydróklóríðs ef merki eru fyrir hendi 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 bendamústínhydróklóríð. Sum þessara tilvika leiddu til bráðrar lifrabilunar eða dauða. Skima á fyrir sýkingu af völdum lifrabólgu B veiru hjá sjúklingum áður en meðferð með bendamústínhydróklóríði 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 bendamústínhydróklóríði, með tilliti til merkja 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. Þessi viðbrögð hafa meðal annars verið útbrot, alvarleg húðviðbrögð og blóðruútpot. Tilkynnt hefur verið um tilvik Stevens–Johnson heilkennis og eitrunardreplis húðþekju (toxic epidermal necrolysis) og lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem sum voru banvæn, við notkun bendamústínhydróklóríðs. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að kenna sjúklingum að þekkja einkenni þessara aukaverkana og benda þeim á að leita læknis tafarlaust ef þeir fá slík einkenni. Sum viðbrögð komu fram þegar bendamústínhydróklóríð var gefið samhliða öðrum krabbameinslyfjum þannig að nákvæm tengsl eru óljós. Þegar húðviðbrögð koma fram kunna þau að aukast smátt og smátt og verða alvarlegri við frekari meðferð. Ef húðviðbrögð aukast smátt og smátt skal gera hlé á eða hætta notkun bendamústíns. Ef um er að ræða alvarleg húðviðbrögð og grunur leikur á um tengsl við bendamústínhydróklóríð skal hætta meðferðinni.

##### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós aukin hættu 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.

#### Hjartaraskanir

Meðan á meðferð stendur með bendamústínhydróklóríði þarf að fylgjast náið með styrk kalíums í blóði hjá sjúklingum með hjartaraskanir og gefa þarf kalíumuppbót við  $K^+ < 3,5$  mEq/l, og framkvæma þarf hjartalínurit. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilfelli hjartadreps og hjartabilunar við meðferð með bendamústínhydróklóríði. Fylgjast skal náið með sjúklingum með samtíma hjartasjúkdóm eða sögu um slíkt.

#### Ógleði, uppköst

Gefa má uppsölulyf sem einkennamiðaða meðferð við ógleði og uppköstum.

#### Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome (TLS)) í tengslum við meðferð með bendamústíni hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum. Það hefst yfirleitt innan 48 klst. eftir fyrsta skammtinn af bendamústíni og ef ekkert inngríp á sér stað getur það leitt til nýrnabilunar og dauða. Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem viðunandi vökvun, náið eftirlit með efnasamsetningu blóðsins, einkum kalíum- og þvagsýrugildum og notkun lyfja sem draga úr þéttni þvagsýru í blóði (allópúrínól og rasbúricase), áður en meðferð er hafin. Komið hafa fram nokkur tilvik Stevens-Johnsons heilkennis og eitrunardrepos húðþekju við samhliða lyfjagjöf bendamústíns og allópúrínóls.

#### Bráðaofnæmislost

Innrennslisviðbrögð gagnvart bendamústínhydróklóríði hafa oft komið fram í klínískum rannsóknum. Einkenni eru yfirleitt væg og eru m.a. hiti, kuldahrollur, kláði og útbrot. Mjög sjaldan hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmislik viðbrögð. Spyrja þarf sjúklinga um einkenni sem gefa til kynna innrennslis tengd viðbrögð eftir fyrstu meðferðarlothu. Íhuga þarf að beita aðferðum sem fyrirbyggja alvarleg viðbrögð, svo sem andhistamíni, hitalækkandi lyfjum og barksterum í næstu lotum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið innrennslisviðbrögð.

Venjulega var ekki gerð önnur tilraun hjá sjúklingum sem fengu ofnæmisviðbrögð af stigi 3 eða verri.

#### Getnaðarvarnir

Bendamústínhydróklóríð veldur fósturskemmdum og stökkbreytingum.

Konur eiga að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Karlkyns sjúklingar skulu leita ráða varðandi geymslu sæðis áður en meðferð hefst með bendamústínhydróklóríði vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi.

#### Ef lyf berst utan æðar

Ef inndæling er gefin utan æðar skal stöðva hana tafarlaust. Fjarlægja skal nálina að loknu stuttu útsogi. Eftir það skal kæla viðkomandi vefsvæði. Setja skal handlegg í hærri stöðu. Ekki er ljóst hvort árangur fæst með aukalegri meðferð, svo sem með barksterum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

Þegar bendamústín er notað samhliða mergbælandi lyfjum kunna áhrif bendamústíns og/eða þess lyfs sem gefið er samhliða, á beinmerg að magnast. Meðferðir sem draga úr líkamlegri getu (performance status) sjúklings eða skerða starfsemi beinmergs geta aukið eituverkanir bendamústíns.

Samhliðanotkun bendamústíns og ciklósporíns eða takrólímús getur valdið óeðlilega mikilli ónæmisbælingu ásamt hættu á fjölgun eitilfrumna.

Frumhemjandi lyf geta dregið úr mótefnamyndun í kjölfar bólusetningar með lifandi veirum og aukið hættu á sýkingu sem getur reynst banvænt. Þessi áhætta er aukin hjá sjúklingum sem þegar eru mergbældir vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Cýtókróm P450 (CYP) 1A2 ísóensím tekur þátt í umbrotum bendamústíns (sjá kafla 5.2). Því er möguleiki á milliverkunum við CYP1A2 hemla á borð við flúvoxamín, cíprófoxasín, acýklóvír eða cimetidín fyrir hendi.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um notkun bendamústíns á meðgöngu. Í öðrum rannsóknum en klínískum olli bendamústínhydróklóríð dauðsföllum hjá fósturvísu/fóstrum, fósturskemmdum og eiturverkunum á erfðafni (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota bendamústín á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Upplýsa skal móður um áhættu hvað varðar fóstur. Ef meðferð með bendamústíni er bráðnauðsynleg á meðgöngu eða ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur skal upplýsa sjúkling um áhættu fyrir ófætt barn og hafa náð eftirlit með viðkomandi. Íhuga skal möguleika á erfðafræðilegri ráðgjöf.

### Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri skulu fá ráðleggingar um að forðast þungun meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir síðasta skammtinn. Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skulu fá ráðleggingar um að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með bendamústíni stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir síðasta skammtinn.

### Frjósemi

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn fyrir meðferð með bendamústíni og meðan á meðferðinni stendur.

Karlar sem fá meðferð með bendamústíni fá ráðleggingar um geymslu sæðis fyrir meðferð vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi vegna meðferðar með bendamústíni (sjá kafla 4.4).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort bendamústín berist í brjóstamjólki og því má ekki nota bendamústín meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3). Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð stendur með bendamústíni.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Bendamustine Accord hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um slingur, útlægan taugakvilla og svefnhöfga við meðferð með Bendamustine Accord (sjá kafla 4.8). Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að forðast að aka eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni vegna þess að slíkt getur reynst hættulegt.

## **4.8 Aukaverkanir**

Algengustu aukaverkanirnar með bendamústínhydróklóríði eru aukaverkanir á blóð (hvítornafæð, blóðflagnafæð), eiturverkanir á húð (ofnæmisviðbrögð), almenn einkenni (hiti), einkenni í meltingarfærum (ógleði, uppköst).

Taflan hér á eftir endurspeglar þær upplýsingar sem fengust með bendamústínhydróklóríði.

Tafla 1: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með bendamústínhydróklóríði.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	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 sýkla og sníkjudýra	Sýking, ekki nánar skilgreint, þ.m.t. tækifæris-sýkingar (t.d. af völdum ristils, cýtómegalóveiru, lifrabólgu B)		Lungna-bólga af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Blóðsýking	Frumkomin afbrigðileg lungnabólga	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Æxlislýsu-heilkenni	Mergmis-þroski (myelodysplastic syndrome), brátt mergfrumu-hvítblæði (acute myeloid leukemia)			
Blóð og eitlar	Hvítkornafæð ekki nánar skilgreint, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð	Blæðing, blóðleysi, daufkyrningafæð	Blóðfrumna fæð	Beinmergsbilun	Blóðlýsa	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi ekki nánar skilgreint		Bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislík viðbrögð	Bráðaofnæmislost	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Svefnleysi, Sundl		Svefnhöfgi, raddstol	Truflað bragðskyn, náladofi, útlægur skyntaugakvilli, andkólínvirkt heilkenni, taugaraskanir, slingur, heilakvilli	

<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Mjög algengar ≥1/10</b>	<b>Algengar ≥1/100 til &lt;1/10</b>	<b>Sjaldgæfar ≥1/1.000 til &lt;1/100</b>	<b>Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til &lt;1/1.000</b>	<b>Koma örsjaldan fyrir &lt;1/10.000</b>	<b>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrir- liggjandi gögnum)</b>
Hjarta		Vanstarfsemi hjarta, svo sem hjartsláttar- ónot, hjartaöng, sláttarglöp	Gollurs- hússvökvi, hjartadrep, hjartabilun		Hraðtaktur	Gáttatif
Æðar		Lág- þrýstingur, háþrýstingur		Bráð blóðrásar- bilun	Bláæðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Vanstarfsemi lungna			Lungna- trefjun	Lungna- bólga, blæðing í lungna- blöðrum
Meltingar- færi	Ógleði, Uppköst	Niður- gangur, hægða- tregða, munnbólga			Vélindabólga ásamt blæðingu, blæðing frá meltingar- færum	
Húð og undirhúð		Hárlos, húðraskanir ekki nánar skilgreint ofsakláði		Roðapöt, húðbólga, kláði, dröfnu- örðuútbrot, óhófleg svitamyndun		Stevens- Johnson heilkenni, eitrunar- dreplos húðþekju (toxic epi- dermal necrolysis), lyfja- viðbrögð með eósínfíkla- fjöld og altækum einkennum (DRESS)*
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðaleyfi			Ófrjósemi	
Nýru og þvaghæri						Nýrna- bilun, nýrna- þvaghlaup (nephro- genic)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	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)
						diabetes inspidus)
Lifur og gall						Lifrabílan
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bólga í slímhúð, þreyta, sótthiti	Verkir, kulda-hrollur, vessaþurrð, lystarleysi			Fjöl-líffærabílan	
Rannsóknaniðurstöður	Lækkun blóðrauða, hækkun kreatíníns, hækkun þvagefnis	Hækkun AST, hækkun ALT, hækkun alkalín fosfatasa, hækkun gallrauða, kalíumskortur í blóði				

(\* = samhliðameðferð með rituximabi)

### Lýsing valinna aukaverkana

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik dreps eftir lyfjagjöf utan æðar af gáleysi og æxlislýsuheilkenni, og bráðaofnæmislost.

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 Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

### 4.9 Ofskömmun

Eftir að notast var við 30 mínútna innrennsli af bendamústíni einu sinni á 3 vikna fresti reyndist viðunandi hámarksskammtur vera 280 mg/m<sup>2</sup>. Aukaverkanir á hjarta af CTC stigi 2, sem voru í samræmi við breytingar á hjartalínuriti vegna blóðþurrðar, komu fram og takmarka varð skammta vegna þeirra. Í síðari rannsókn með 30 mínútna innrennsli af bendamústíni á dögum 1 og 2 á 3 vikna fresti reyndist viðunandi hámarksskammtur vera 180 mg/m<sup>2</sup>. Sú eiturverkun sem kallaði á takmörkun skammta var blóðflagnafæð af stigi 4. Eiturverkanir á hjarta kölluðu ekki á takmörkun skammta við þessa meðferðaráætlun.

#### Varnaraðgerðir

Ekkert sérstakt mótefni er til. Framkvæma má beinmergsígræðslu og blóðgjöf (blóðflögur, rauðkornaþykki) eða gefa blóðfræðilega vaxtarþætti sem varnaraðgerðir gegn aukaverkunum á blóð. Bendamústínhydróklóríð og umbrotsefni þess má fjarlægja að litlu leyti með skilun.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, alkýlerandi lyf

ATC-flokkur: L01AA09

Bendamústínhydróklóríð er alkýlerandi lyf gegn æxlum með einstaka virkni. Æxlishefjandi og frumdrepanði áhrif bendamústínhydróklóríðs eru byggð á víxl tengslum stakþátta og tveggja þátta DNA fyrir tilstilli alkýleringar. Þar af leiðandi skerðast starfsemi DNA í kjarnastoðgrindinni, og nýmyndun og viðgerð DNA. Sýnt hefur verið fram á verkun bendamústínhydróklóríðs gegn æxlum í nokkrum *in vitro* rannsóknum í mismunandi æxlisfrumulínum manna (brjóstakrabbamein, smáfrumukrabbamein og önnur krabbamein í lungum, krabbamein í eggjastokkum og mismunandi hvítblæði) og *in vivo* í mismunandi tilraunaæxlislíkönnum með æxlum úr músum, rottum og mönnum (sortuæxli, brjóstakrabbamein, sarkmeini, eitilkrabbamein og annað krabbamein í lungum en af smáfrumugerð).

Bendamústínhydróklóríð sýndi annað virknimynstur í æxlisfrumulínum manna en önnur alkýlerandi efni. Virka innihaldsefnið sýndi ekkert eða mjög lítið víxlónæmi í æxlisfrumulínum manna með annan ónæmisverkunarhátt, í það minnsta að hluta til, vegna hlutfallslega þrálátrar DNA milliverkunar. Auk þess var sýnt fram á það í klínískum rannsóknum að bendamústín hefur ekkert algjört víxlónæmi gagnvart antracyklínnum, alkýlerandi efnum eða rituximabi. Hins vegar voru fáir sjúklingar metnir.

#### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Ábendingin fyrir notkun við langvinnu eitilfrumuhvítblæði er studd af stakri opinni rannsókn þar sem bendamústín er borið saman við klórambúsíl. Í þessari framsýnu, fjölsetra, slembiröðuðu rannsókn tóku þátt 319 sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði af Binet stigi B eða C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og sem þurftu á meðferð að halda. Fyrsti meðferðarvalkostur með bendamústínhydróklóríði 100 mg/m<sup>2</sup> í bláæð á dögum 1 og 2 (BEN) var borinn saman við klórambúsíl 0,8 mg/kg á dögum 1 og 15 (CLB) í 6 lotur í báðum örmum. Sjúklingar fengu allópúrínól til þess að koma í veg fyrir æxlislýsuheilkenni.

Sjúklingar sem fá BEN sýna mun lengra miðgildi hvað varðar lifun án framvindu sjúkdóms en sjúklingar sem fá CLB meðferð (21,5 mánuðir samanborið við 8,3 mánuði,  $p < 0,0001$  við síðustu eftirfylgni). Ekki var tölfraðilega marktækur munur á heildarlifun (miðgildi ekki náð). Miðgildi lengdar sjúkdómshlés er 19 mánuðir við BEN og 6 mánuðir við CLB meðferð ( $p < 0,0001$ ).

Öryggismat í báðum meðferðarörmum leiddi ekki í ljós neinar óvæntar tegundir eða tíðni aukaverkana. Skammturinn af BEN var minnkaður hjá 34% sjúklinga. Meðferð með BEN var hætt hjá 3,9% sjúklinga vegna ofnæmisviðbragða.

#### Hægvaxandi eitilæxli önnur en af Hodgkins-gerð

Ábendingin gegn hægvaxandi eitilæxlum öðrum en af Hodgkins-gerð er byggð á tveimur II. stigs rannsóknum án samanburðar.

Í þessari miðlægu, framsýnu, fjölsetra, opnu rannsókn fengu 100 sjúklingar með hægvaxandi B-frumu eitilæxli önnur en af Hodgkins-gerð, sem svöruðu ekki rítúxímabi í einlyfja- eða samsettri meðferð, meðhöndlaðir með BEN einu sér. Miðgildi fjölda af fyrri lotum með krabbameinslyfjum eða ónæmisörvandi meðferð (biologic therapy) var 3 hjá sjúklingunum. Miðgildi fjölda af fyrri meðferðarlotum með rítúxímabi var 2. Sjúklingarnir höfðu ekki sýnt neina svörun eða hafði versnað af sjúkdómi sínum innan 6 mánaða eftir meðferð með rítúxímabi. Skammturinn af BEN var 120 mg/m<sup>2</sup> í bláæð á dögum 1 og 2 og minnst 6 lotur áætlaðar. Lengd meðferðar fór eftir svörun (6 lotur áætlaðar). Heildar svörunartíðni var 75% og þar af 17% full svörun (CR og CRu) og 58% hlutasvörun samkvæmt mati sjálfstæðrar matsnefndar. Miðgildi tímalengdar sjúkdómshlés var 40 vikur.

BEN þóldist yfirleitt vel þegar það var gefið í þessum skammti og við þessa meðferðaráætlun.

Þessi ábending er auk þess studd af annarri framsýnni, fjölsetra, opinni rannsókn þar sem 77 sjúklingar tóku þátt. Þýðið var misleitara, eða sem hér segir: hægvaðandi eða breytt B-frumu eítillæxli önnur en af Hodgkins gerð, tornæm gagnvart einlyfjameðferð eða samsettri meðferð með rituximabi. Sjúklingar sýndu enga svörun, framvinda sjúkdóms hafði átt sér stað innan 6 mánaða eða sjúklingar höfðu fengið óæskileg viðbrögð við fyrri meðferð með rituximabi. Sjúklingar fengu að miðgildi 3 krabbameinslyfjameðferðir eða líffræðilega meðferðarkúra. Miðgildi fjölda fyrri kúra með rituximabi var 2. Heildar svörunartíðni var 76% og miðgildi lengdar svörunar var 5 mánuðir (29 [95% CI 22,1; 43,1] vikur).

### Mergæxli

Í framsýnni, fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn tók þátt 131 sjúklingur með langt komin mergæxli (Durie-Salmon stig II með framvindu sjúkdóms eða stig III). Fyrsti meðferðarvalkostur með bendamústínhyðróklóríði ásamt prednisóni (BP) var borinn saman við meðferð með melfalani og prednisóni (MP). Í báðum meðferðarörmunum þoldust lyfin í samræmi við þekkt öryggismynstur viðkomandi lyfja en marktækt meira var um skammtalækkunir í BP-arminum. Skammturinn var bendamústínhyðróklóríð 150 mg/m<sup>2</sup> í bláæð á dögum 1 og 2 eða melfalan 15 mg/m<sup>2</sup> í bláæð á degi 1, hvort um sig ásamt prednisóni. Meðferðarlengd fór eftir svörun og var að meðaltali 6,8 lotur í BP og 8,7 lotur í MP hópnum.

Sjúklingar sem fá BP meðferð sýna lengra miðgildi lifunar án framgangs sjúkdóms en sjúklingar með MP (15 [95%CI 12-21] samanborið við 12 [95%CI 10-14] mánuðir) ( $p=0,0566$ ). Miðgildi tíma þar til meðferð bregst er 14 mánuðir með BP og 9 mánuðir með MP meðferð. Lengd sjúkdómshlés er 18 mánuðir með BP og 12 mánuðir með MP meðferð. Munurinn á heildarlifun er ekki verulegur (35 mánuðir með BP samanborið við 33 mánuði með MP). Í báðum meðferðarörmunum var þol í samræmi við þekkt öryggismynstur hvors lyfs fyrir sig en skammtar voru minnkaðir mun meira í BP arminum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Dreifing

Helmingunartími brotthvarfs  $t_{1/2B}$  eftir 30 mínútna innrennsli í bláæð sem nemur 120 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs hjá 12 einstaklingum var 28,2 mínútur.

Eftir 30 mínútna innrennsli í bláæð var miðlægt dreifingarrúmmál 19,3 l. Við stöðugt ástand í kjölfar stakrar inndælingar í bláæð var dreifingarrúmmálið 15,8-20,5 l.

Meira en 95% af efninu er bundið prótínum í plasma (einkum albúmíni).

### Umbrot

Megin úthreinsunarleið bendamústíns er vatnsrof yfir í mónóhýdroxý- og díhýdroxý-bendamústín. Myndun N-desmetýl-bendamústíns og gamma-hýdroxý-bendamústíns fyrir tilstilli umbrota í lifur felur í sér cytókróm P450 (CYP) 1A2 ísóensím. Önnur megin umbrotaleið bendamústíns hefur með samtengingu við glútátíón að gera.

*In vitro* hamlar bendamústín ekki CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4.

### Brotthvarf

Meðal heildarúthreinsun eftir 30 mínútna innrennsli í bláæð sem nemur 120 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs hjá 12 einstaklingum var 639,4 ml/ mínútu. U.þ.b. 20% af gefnum skammti komu fram í þvagi innan 24 klst. Það magn sem kom fram í þvagi var í röðinni mónóhýdroxý-bendamústín > bendamústín > díhýdroxý-bendamústín > oxað umbrotsefni > N-desmetýl bendamústín. Með galli hverfa að mestu skautuð umbrotsefni brott.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með 30 - 70% æxlismyndun í lifur og væga skerðingu lifrarstarfsemi (gallrauði í sermi < 1,2 mg/dl) varð engin breyting á lyfjahvörfum. Það var enginn verulegur munur samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi hvað varðar  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2B}$ , dreifingarrúmmál og úthreinsun. AUC og heildar líkamsúthreinsun bendamústíns eru í öfugu hlutfalli við gallrauða í sermi.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun  $>10$  ml/mín., þ.m.t. sjúklingum sem eru háðir skilun, varð ekki vart við neinn mun samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi hvað varðar  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , dreifingarrúmmál og úthreinsun.

### Aldraðir einstaklingar

Einstaklingar allt að 84 ára tóku þátt í rannsóknum á lyfjahvörfum. Hækkaður aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf bendamústíns.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en komu fram hjá dýrum við útsetningu sem var svipuð klínískri útsetningu og hugsanlega tengdar klínískri notkun voru sem hér segir: Vefjafræðilegar rannsóknir á hundum sýndu stórsæja blóðsöfnun í slímhúð og blæðingu í meltingarvegi. Smásjárannsóknir sýndu verulegar breytingar á eitlavef sem gáfu til kynna ónæmisbælingu og píplubreytingar í nýrum og eistum, auk breytinga í formi rýrnunar og dreps í þekjuvef blöðruhálskirtils. Dýrannsóknir sýndu að bendamústín veldur eiturveknum á fósturum og er fósturskemmandi. Bendamústín veldur litningabreytingum og hefur stökkbreytandi áhrif *in vivo* og *in vitro*. Í langtímarannsóknum á kvenkyns músum reyndist bendamústín hafa 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 Geymslupól**

3 ár.

Blanda skal stofninn tafarlaust eftir að hettuglasið er opnað. Þynna skal blandað þykknið tafarlaust með 0,9% natríumklóríð lausn.

### Lausn til inndælingar

Eftir blöndun og þynningu hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í 3,5 klst. við 25 °C og í 2 daga við 2 °C til 8 °C í pólýetýlenpokum.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina tafarlaust. Ef hún er ekki notuð tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun eða þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Rafgul hettuglös úr gleri af gerð I með 10 ml eða 50 ml, með brómóbútýlgúmmítappa og smelluloki úr áli.

10 ml hettuglös innihalda 25 mg af bendamústínhydróklóríði og fást í pakkningum með 5, 10 og 20 hettuglösum.

50 ml hettuglös innihalda 100 mg af bendamústínhydróklóríði og fást í pakkningum með 1 og 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við meðhöndlun bendamústíns skal forðast innöndun, snertingu við húð eða snertingu við slímhúðir (verið með hanska og hlífðarbúnað!). Ef efnið berst á líkamshluta skal skola þá vandlega með vatni og sápu, og skola skal augu með saltlausn. Ef mögulegt er, er ráðlagt að nota sérstaka öryggisvinnubekki (lagstreymi) með einnota vökvaheldri, ídrægri þynnu. Ekki má láta þungaða starfsmenn meðhöndla frumuhemjandi efni.

Blanda þarf stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn við vatn fyrir stungulyf, þynna með 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) lausn til inndælingar og gefa svo með innrennsli í bláæð. Viðhafa skal smitgát.

### 1. Blöndun

Blanda skal hvert hettuglas af Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, sem inniheldur 25 mg af bendamústínhydróklóríði, með 10 ml af vatni fyrir stungulyf með því að hrista það;

Blanda skal hvert hettuglas af Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, sem inniheldur 100 mg af bendamústínhydróklóríði, með 40 ml af vatni fyrir stungulyf með því að hrista það.

Blandað þykknið inniheldur 2,5 mg af bendamústínhydróklóríði á ml og kemur fyrir sem tær, litlaus lausn.

### 2. Þynning

Um leið og lausnin er orðin tær (venjulega eftir 5-10 mínútur) skal þynna ráðlagðan heildarskammt af Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn tafarlaust með 0,9% NaCl lausn þannig að endanlegt rúmmál verði u.þ.b. 500 ml.

Bendamustine Accord 2,5 mg/ml stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn verður að þynna með 0,9% NaCl lausn en ekki með neinni annarri lausn til inndælingar.

### 3. Lyfjagjöf

Lausnin er gefin með innrennsli í bláæð í 30-60 mínútur.

Hettuglösin eru aðeins einnota.

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/14/073/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. nóvember 2014.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2020.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. júlí 2024.