

## **Bendamustine Fresenius Kabi 2,5 mg/ml**

### **Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

**27.10.2016, Version 1.3**

## **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

#### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst**

##### *Kronisk lymfatisk leukemi*

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL, en typ av cancer i de vita blodkropparna) är den vanligaste formen av leukemi i västvärlden med en förekomst på 4 fall per 100 000 personer årligen. Förekomsten stiger till över 30 fall per 100 000 personer årligen vid en ålder på över 80 år. Medianåldern vid tidpunkten för diagnos är 69 år; 14 % av KLL patienterna är yngre än 55 år. Bland den vita befolkningen i USA varierar förekomsten av KLL från 3,35-3,69 bland män till 1,61-1,92 bland kvinnor, och i Europa från 2,2-3,36 bland män till 0,9-1,52 bland kvinnor. Kronisk lymfatisk leukemi står för ungefär 30 % av leukemifallen hos vuxna. I Europeiska unionen (EU) diagnostiserades mer än 62 000 personer med leukemi år 2012 och över 41 000 personer dog till följd av sjukdomen.

##### *Non-Hodgkins lymfom*

Non-Hodgkins lymfom (NHL; cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som normalt bekämpar infektion) är en fast tumör. År 2008 uppkom uppskattningsvis 356 000 nya fall av NHL och 192 000 personer dog av NHL över hela världen. NHL är den åttonde mest diagnostiserade canceren bland män och den elfte mest diagnostiserade bland kvinnor. Sjukdomen står för ca 5,1 % av alla cancerfall och 2,7 % av alla cancerdödsfall. Områden med den högsta förekomsten av NHL innefattar Nordamerika, Europa, Oceanien samt flera afrikanska länder. Förekomsten av NHL är högre bland män [ålderstandardiserad frekvens över hela världen 6,1 fall per 100 000 personer] än bland kvinnor [ålderstandardiserad frekvens 4,2 fall per 100 000 personer]. NHL är den elfte vanligaste cancerformen i Europa, med omkring 93 500 nya fall diagnostiserade år 2012 (3 % av det totala antalet). I Europa (2012) är den ålderstandardiserade frekvensen högst i Italien för män och i Nederländerna för kvinnor. NHL är den tionde vanligaste cancerformen över hela världen, med nästan 386 000 nya fall diagnostiserade år 2012 (3 % av det totala antalet).

##### *Multipelt myelom*

Multipelt myelom är en cancer som börjar i plasmacellerna, en typ av vita blodkroppar. Över hela världen stod multipelt myelom för ca 0,8 % av alla diagnostiserade cancerfall och ca 0,9 % av cancerdödsfallen år 2002. Förekomsten var högre bland män än bland kvinnor, och högst bland afroamerikaner. Förekomsten hos vita amerikaner, kanadensare och i de flesta europeiska länder var i allmänhet lika. Omkring 39 000 nya fall av myelom diagnostiserades i Europa år 2012 (1 % av det totala antalet cancerfall). Över 114 000 nya fall av myelom diagnostiserades över hela världen år 2012 (0,8 % av det totala antalet cancerfall).

#### **VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan**

Vid behandling med endast ett läkemedel (monoterapi) var bendamustin effektivt som primärbehandling av vuxna med kronisk lymfatisk leukemi (KLL, en typ av cancer i de vita blodkropparna). Bendamustin förlängde markant tiden för progressionsfri överlevnad och förbättrade den totala responsfrekvensen efter en mediantid för uppföljning på 35 månader jämfört med klorambucil (ett annat cancerläkemedel) i flera studier. Den progressionsfria överlevnaden och fullständiga gensvarsfrekvensen var åtminstone två

gångar så hög med bendamustin som med klorambucil (ett annat cancerläkemedel) när data från den totala patientpopulationen undersöktes.

Vid behandling av vuxna med långsamtväxande (indolent) non-Hodgkins lymfom (NHL; cancer som börjar i en typ av vita blodkroppar som normalt bekämpar infektion) var behandling med enbart bendamustin effektivt och ett fullständigt gensvar uppnåddes hos åtminstone tre fjärdedelar av patienterna i två studier.

Enligt en studie bland vuxna med multipelt myelom (MM; cancer som börjar i plasmacellerna, en typ av vita blodkroppar) var förstahands kombinationsbehandling med bendamustin och prednison (kortikosteroid) avsevärt effektivare än kombinationsterapi med melfalan (ett annat cancerläkemedel) och prednison på att förlänga tiden till behandlingssvikt. Dessutom verkade det som om fördelarna med bendamustin och prednison bibehölls längre än 30 månader, med en, på gränsen till statistiskt signifikant, retrospektiv beräkning av progressionsfri överlevnad med fördel för bendamustin och prednison över melfalan och prednison.

### **VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan**

Olika personer svarar olika på läkemedelsbehandling beroende på till vilken etnisk grupp de hör, deras ålder och deras genetiska bakgrund.

Erfarenheten av användning av bendamustin under amning, hos patienter med svår njursvikt och hos pediatrika patienter (barn) är mycket begränsad.

På grund av att det saknas tillgängliga data ska bendamustin inte användas under graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder ska använda preventivmedel.

Det är okänt om bendamustin utsöndras i bröstmjolk och biverkningar på det ammade barnet kan inte uteslutas. Amningen ska avbrytas under behandling med bendamustin.

### **VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor**

#### **Viktiga kända risker**

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>	<b>Förebyggbarhet</b>
Myelosuppression (försämrade förmågan att bilda blodkroppar i benmärgen)	Minskat antal vita blodkroppar kan men behöver inte åtföljas av feber (till symtomen hörde ofta förekommande infektioner, såsom feber, svåra frossbrytningar, halsont eller munsår) och minskat antal röda blodkroppar (till symtomen hörde trötthet, huvudvärk, andnöd vid motion, yrsel och blekhet) har rapporterats under behandling med bendamustin.	Genom att följa upp tidiga symtom. Du ska genast tala om för din läkare om du känner dig trött, har huvudvärk, frossbrytning, feber eller symtom på infektion.  Det rekommenderas att blodstatus uppföljs regelbundet.  Din läkare kan minska dosen av bendamustin om din blodstatus är låg.  Ta inte bendamustin om du lider av svårt nedsatt benmärgsfunktion, symtomen

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		kan vara: extrem trötthet, att du lätt får blåmärken eller blödningar, förekomst av infektioner.
Infektioner	Dina <b>vita blodkroppar</b> kan minska i antal 2 till 3 veckor efter behandlingen. Antalet återgår i allmänhet till normalt innan din nästa behandling. Vita blodkroppar skyddar din kropp genom att bekämpa bakterier (sjukdomsalstrare) som orsakar infektion. Om deras antal är lågt, <b>löper du högre risk att få en infektion.</b>	Tvätta dina händer ofta och alltid efter toalettbesök.  Undvik folkmassor och sjuka personer.  Ring <b>omedelbart</b> din läkare vid första symtom på infektion, såsom feber (över 38 °C mätt i munnen), frossbrytningar, hosta eller brännande känsla vid urinering.
Allvarliga hudreaktioner	Flera hudreaktioner har rapporterats. Dessa händelser har omfattat utslag, toxiska hudreaktioner och utslag med blåsor.	Om utslagen följs av täcken på allergisk reaktion, såsom rodnad, yrsel, svullnad eller andningsproblem, ring omedelbart din läkare.  Om utslagen förvärras eller om kliandet är mycket irriterande, ring din läkare. I annat fall, kom ihåg att nämna det vid ditt nästa besök.
Hjärtsjukdomar (hjärtrelaterade problem)	Hjärtrubbningar såsom palpitationer (en känsla av att hjärtat slår för hårt eller snabbt), angina pectoris (bröstmärta), rytmstörningar (oregelbundna hjärtslag), perikardiell utgjutning (ansamling av vätska runt hjärtat), takykardi (onormalt hög puls), hjärtinfarkt (hjärtattack) kan förekomma.	Genom att följa upp tidiga symtom. Du ska genast tala om för din läkare om du känner att ditt hjärta slår för hårt eller snabbt, bröstsmärta etc.  Kaliumkoncentrationen i blodet måste noggrant kontrolleras och kaliumtillskott måste ges om $K^+ < 3,5 \text{ mmol/l}$ .  EKG-mätningar måste utföras.
Tumörlyssyndrom (ett onkologiskt nödläge som orsakas av massiv tumörcellsöd och utsöndring av stora mängder kalium, fosfat och nukleinsyror i det systemiska blodloppet)	Behandling med bendamustin kan orsaka snabb kollaps av lymfomceller, vilket kan ge upphov till avvikelser i blodet.  Debuten brukar ske inom 48 timmar efter första dosen av bendamustin och kan, utan åtgärd, leda till akut njursvikt och död.	Din läkare kommer att tala om för dig om du är i riskzonen. Du ska få ett läkemedel, allopurinol, som skyddar njurarna under den första behandlingscykeln, och din läkare kanske utför ytterligare blodtest för att följa upp denna biverkning.  Tillfredsställande volymstatus och noggrann kontroll av blodkemi, särskilt kalium- och urinsyranivåer rekommenderas.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Läkemedelsöverkänslighet	Anafylaktisk reaktion, anafylaxliknande reaktion och anafylaktisk chock kan förekomma under behandling med bendamustin.	Genom att följa upp tidiga symtom. Du ska genast tala om för din läkare om du upptäcker symtom på allergisk reaktion eller överkänslighet.  Ta inte Bendamustine Fresenius Kabi om du är allergisk mot bendamustin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Njurtoxicitet	Baserat på farmakokinetiska data, behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance på > 10 ml/min. Erfarenhet från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsad.
Leversvikt	Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin < 20,5 mikromol/l [ $< 1,2$ mg/dl]). En dossänkning med 30 % rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin 20,5–51,3 mikromol/l [ $1,2$ – $3,0$ mg/dl]).  Det finns inga tillgängliga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (serumbilirubinvärden på > 51,3 mikromol/l [ $> 3,0$ mg/dl]).
Sekundära tumörer	Det finns rapporter om sekundära tumörer, däribland myelodysplastiskt syndrom (en grupp av sjukdomar som påverkar den normala produktionen av blodkroppar i benmärgen), myeloproliferativa störningar, akut myeloisk leukemi och bronkialcancer. Sambandet med bendamustinhydrokloridbehandling har inte fastställts.

### Information som saknas

Risk	Vad är känt
Informationen från användning under graviditet och amning är begränsad	Det finns otillräcklig mängd data från användningen av bendamustinhydroklorid hos gravida kvinnor. I icke-kliniska studier var bendamustinhydroklorid dödligt för embryo/foster, teratogent och gentoxiskt. Bendamustin ska inte användas under graviditet såvida det inte är klart nödvändigt. Modern ska informeras om risken för fostret. Om behandling med bendamustin är absolut nödvändig under graviditet eller om graviditet inträffar under behandling, ska patienten informeras om riskerna för det ofödda barnet och noggrant kontrolleras. Möjlighet till genetisk rådgivning ska övervägas.  Det är okänt om bendamustin utsöndras i bröstmjolk, därför är bendamustin kontraindicerat under amning. Amning ska avbrytas under behandling med bendamustin.
Effekt på olika raser	Ingen tillgänglig information.

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
Patienter under 18 år	Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn och ungdomar med bendamustinhydroklorid.

#### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipackssedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipackssedeln kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

#### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

#### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.