

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bendamustine HCl medac 2,5 mg/ml, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat 25 mg bendamustinehydrochloride (als bendamustinehydrochloridemonohydraat).

Een injectieflacon bevat 100 mg bendamustinehydrochloride (als bendamustinehydrochloridemonohydraat).

Elke ml van het concentraat bevat 2,5 mg bendamustinehydrochloride na reconstitutie zoals beschreven in rubriek 6.6.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (Binet stadium B of C) bij patiënten voor wie combinatiechemotherapie met fludarabine niet geschikt is.

Indolente non-hodgkinlymfomen, als monotherapie bij patiënten die progressie vertonen tijdens of binnen 6 maanden na behandeling met rituximab of een schema dat rituximab bevat.

Eerstelijnsbehandeling van multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III) in combinatie met prednison voor patiënten ouder dan 65 jaar die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie en die op het moment van de diagnose een klinische neuropathie hebben die het gebruik van een behandeling met thalidomide of bortezomib uitsluit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie voor chronische lymfatische leukemie

100 mg/m² lichaamsoppervlakte bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; om de 4 weken tot 6 keer.

Monotherapie voor indolente non-hodgkinlymfomen die niet reageren op rituximab

120 mg/m² lichaamsoppervlakte bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; om de 3 weken voor minstens 6 keer.

Multipel myeloom

120 – 150 mg/m² lichaamsoppervlakte bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2, 60 mg/m² lichaamsoppervlakte prednison intraveneus of oraal op dag 1 tot 4; om de 4 weken voor minstens 3 keer.

Leverfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (serumbilirubine < 1,2 mg/dl). Een dosisverlaging van 30 % wordt aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (serumbilirubine 1,2 – 3,0 mg/dl).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubinewaarden van > 3,0 mg/dl) (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Op basis van farmacokinetische gegevens is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring van > 10 ml/min. De ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is beperkt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bendamustinehydrochloride bij kinderen is zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn niet voldoende om een aanbeveling over de dosering te doen.

Oudere patiënten

Er zijn geen aanwijzingen dat dosisaanpassingen nodig zijn bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneuze infusie gedurende 30 – 60 minuten (zie rubriek 6.6).

De infusie moet worden toegediend onder toezicht van een arts die gekwalificeerd en ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica.

Een slechte beenmergfunctie is gerelateerd aan een toename van door chemotherapie geïnduceerde hematologische toxiciteit. De behandeling mag niet worden gestart als de leukocyten- en/of trombocytenwaarden dalen naar respectievelijk < 3.000/ μ l of < 75.000/ μ l (zie rubriek 4.3).

De behandeling moet worden gestaakt of uitgesteld als de leukocyten- en/of trombocytenwaarden naar respectievelijk < 3.000/ μ l of < 75.000/ μ l dalen. De behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytenwaarden naar > 4.000/ μ l en de trombocytenwaarden naar > 100.000/ μ l gestegen zijn.

De leukocyten- en trombocytennadir worden na 14 - 20 dagen bereikt met regeneratie na 3 - 5 weken. Tijdens therapievrije intervallen wordt een strikte monitoring van het bloedbeeld aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij niet-hematologische toxiciteit moeten dosisverlagingen worden gebaseerd op de ernstigste CTC-graad van de voorafgaande cyclus. Een dosisverlaging van 50 % wordt aanbevolen bij een toxiciteit van CTC-graad 3. Een onderbreking van de behandeling wordt aanbevolen bij een toxiciteit van CTC-graad 4.

Als een patiënt een dosisaanpassing nodig heeft, moet de individueel berekende, verlaagde dosis op dag 1 en 2 van de desbetreffende behandelingscyclus worden gegeven.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tijdens de borstvoeding
- Ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 3,0 mg/dl)

- Geelzucht
- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige veranderingen in het bloedbeeld (daling van de leukocyten- en/of trombocytenwaarden naar respectievelijk $< 3.000/\mu\text{l}$ of $< 75.000/\mu\text{l}$)
- Grote operatie minder dan 30 dagen vóór het begin van de behandeling
- Infecties, vooral met leukocytopenie
- Inenting tegen gele koorts

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Patiënten die met bendamustinehydrochloride worden behandeld, kunnen myelosuppressie krijgen. Bij behandelingsgerelateerde myelosuppressie moeten leukocyten, trombocyten, hemoglobine en neutrofielen ten minste wekelijks worden gecontroleerd. Voordat met de volgende behandelingscyclus wordt gestart, zijn de volgende parameters aanbevolen: leukocyten- en/of trombocytenwaarden van respectievelijk $> 4.000/\mu\text{l}$ of $> 100.000/\mu\text{l}$.

Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn opgetreden met bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP); varicella-zostervirus (VZV) en cytomegalovirus (CMV). Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder gevallen met fatale afloop, gemeld na het gebruik van bendamustine, voornamelijk in combinatie met rituximab of obinutuzumab. Behandeling met bendamustinehydrochloride kan langdurige lymfocytopenie ($< 600/\mu\text{l}$) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) ($< 200/\mu\text{l}$) veroorzaken voor ten minste 7-9 maanden na afloop van de behandeling. Lymfocytopenie en CD4-positieve T-cel-depletie zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfocytopenie en lage aantallen CD4-positieve T-cellen na een behandeling met bendamustinehydrochloride zijn vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In het geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen ($< 200/\mu\text{l}$) moet een Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen. Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op respiratoire klachten en symptomen gedurende de behandeling. Patiënten moeten worden geadviseerd nieuwe tekenen van infectie, waaronder koorts of respiratoire symptomen, direct te melden. Stoppen met bendamustinehydrochloride moet worden overwogen wanneer er tekenen van (opportunistische) infecties zijn.

Overweeg PML in de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verergerende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten of symptomen. Indien PML wordt vermoed, dienen passende diagnostische onderzoeken te worden verricht en de behandeling te worden onderbroken totdat PML is uitgesloten.

Reactivatie van hepatitis B

Reactivatie van hepatitis B heeft zich voorgedaan bij patiënten die chronische dragers zijn van dit virus, nadat zij bendamustinehydrochloride hadden gekregen. Een aantal gevallen heeft tot acuut leverfalen geleid of kende een fatale afloop. Patiënten dienen op HBV-infectie getest te worden alvorens een behandeling met bendamustinehydrochloride te initiëren. Specialisten in leverziekten en in de behandeling van hepatitis B dienen geconsulteerd te worden alvorens de behandeling te initiëren bij patiënten die positief testen op hepatitis B (ook diegenen met actieve ziekte) alsook bij patiënten die tijdens de behandeling positief testen voor HBV-infectie. Dragere van HBV die een behandeling met bendamustinehydrochloride nodig hebben, dienen gedurende de volledige behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betreffen huiduitslag, hevige huidreacties en blaarvormend exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen), sommige fataal, gemeld bij het gebruik van

bendamustinehydrochloride. Patiënten moeten door hun voorschrijver worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze huidreacties en moeten worden geïnstrueerd direct medische hulp te zoeken wanneer ze deze symptomen ontwikkelen. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen gegeven werd, waardoor het precieze verband onzeker is. Wanneer huidreacties optreden, kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen naarmate de behandeling wordt voortgezet. Als huidreacties progressief verlopen, moet Bendamustine HCl medac worden uitgesteld of gestaakt. Als een vermoedelijk verband bestaat tussen ernstige huidreacties en bendamustinehydrochloride, dient de behandeling te worden gestaakt.

Non-melanoomhuidkanker

In klinische onderzoeken is een verhoogd risico op non-melanoomhuidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met therapieën die bendamustine bevatten. Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen voor alle patiënten, in het bijzonder voor degenen met risicofactoren voor huidkanker.

Hartaandoeningen

Tijdens de behandeling met bendamustinehydrochloride moet de kaliumconcentratie in het bloed van patiënten met hartaandoeningen zorgvuldig worden gecontroleerd en moeten kaliumsupplementen worden gegeven als $K^+ < 3,5$ mEq/l is, en moeten er tevens ecg-metingen worden verricht. Fatale gevallen van myocardinfarct en hartfalen zijn gemeld met bendamustinehydrochloride behandeling. Patiënten met hartaandoeningen of met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen moeten nauwgezet gevolgd worden.

Misselijkheid en braken

Voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken kan een anti-emeticum worden gegeven.

Tumorlyssyndroom

Bij patiënten in klinisch onderzoek is tumorlyssyndroom (TLS) gemeld tijdens behandeling met bendamustinehydrochloride. Dit syndroom treedt doorgaans binnen 48 uur na de eerste dosis bendamustinehydrochloride op en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen zoals een hydratatie, en zorgvuldige controle van de bloedchemie, met name kalium- en urinezuurwaarden, en het gebruik van middelen die hyperurikemie tegengaan (allopurinol en rasburicase) dienen overwogen te worden voorafgaand aan de behandeling. Er zijn echter enkele gevallen van syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxie

In klinisch onderzoek zijn vaak infusiereacties op bendamustinehydrochloride opgetreden. De symptomen zijn doorgaans van lichte aard en omvatten koorts, koude rillingen, pruritus en rash. In zeldzame gevallen zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties opgetreden. Patiënten dient te worden gevraagd naar symptomen die wijzen op infusiereacties na de eerste behandelingscyclus. Bij patiënten die eerder infusiereacties hebben ervaren, moeten bij daaropvolgende cycli maatregelen worden overwogen om ernstige reacties te vermijden, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden.

Bij patiënten die allergieachtige reacties van graad 3 of erger hebben ervaren, werd de behandeling doorgaans niet hervat.

Anticonceptie

Bendamustinehydrochloride is teratogeen en mutageen.

Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens en minimaal 6 maanden na de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen kind verwekken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling. Zij moeten vóór de behandeling met bendamustinehydrochloride advies inwinnen over het bewaren van sperma, wegens het risico op onomkeerbare onvruchtbaarheid.

Extravasatie

Een extravasale injectie moet onmiddellijk onderbroken worden. Na kortstondige aspiratie moet de naald worden verwijderd. Vervolgens moet het aangetaste weefsel worden gekoeld. De arm moet worden opgetild. Aanvullende behandelingen, zoals het gebruik van corticosteroiden, leveren geen duidelijk voordeel op.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Wanneer Bendamustine HCl medac met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van Bendamustine HCl medac en/of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op het beenmerg worden versterkt. Elke behandeling die de conditie van de patiënt vermindert of de beenmergfunctie aantast, kan de toxiciteit van Bendamustine HCl medac vergroten.

De combinatie van Bendamustine HCl medac met cyclosporine of tacrolimus kan leiden tot overmatige immunosuppressie met het risico op lymfoproliferatie.

Cytostatica kunnen de vorming van antilichamen verminderen na een inenting met een levend virus en het risico op een infectie vergroten, wat tot een fatale afloop kan leiden. Dit risico is verhoogd bij patiënten die wegens hun onderliggende ziekte al immunosuppressief zijn.

Bij het metabolisme van bendamustine is het iso-enzym cytochroom-P450 (CYP)-1A2 betrokken (zie rubriek 5.2). Daarom kan er een interactie optreden met CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine, ciprofloxacin, aciclovir en cimetidine.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Aangezien bendamustine mogelijk genotoxisch is (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met bendamustine en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met bendamustine en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Bendamustine HCl medac bij zwangere vrouwen. In niet-klinisch onderzoek was bendamustinehydrochloride embryo-/foetolethaal, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3). Bendamustine HCl medac mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. De moeder moet worden ingelicht over het risico voor de foetus. Als behandeling met Bendamustine HCl medac absoluut noodzakelijk is tijdens de zwangerschap of als er een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, moet de patiënt worden ingelicht over de risico's voor het ongeboren kind en zorgvuldig worden opgevolgd. De mogelijkheid van genetische counseling moet worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bendamustine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bendamustine HCl medac is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Bendamustine HCl medac.

Vruchtbaarheid

Er zijn nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in dieronderzoek (zie rubriek 5.3). Vóór het begin van de behandeling moet advies worden ingewonnen over het bewaren van sperma, wegens

het risico op onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling met Bendamustine HCl medac.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bendamustinehydrochloride heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De behandeling met bendamustinehydrochloride zijn echter ataxie, perifere neuropathie en slaperigheid gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden opgedragen om mogelijk gevaarlijke handelingen zoals een voertuig besturen en machines bedienen, te vermijden wanneer zij deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen met bendamustinehydrochloride zijn hematologische bijwerkingen (leukopenie, trombopenie), dermatologische toxiciteiten (allergische reacties), constitutionele symptomen (koorts) en gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de gegevens weer die bij bendamustinehydrochloride zijn verzameld.

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAG, waaronder opportunistische infecties (bijv. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		Pneumocystis jiroveci pneumonia	Sepsis	Atypische primaire pneumonie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlysis-syndroom	Myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie NAG, trombocytopenie, lymfopenie	Hemorragie, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid NAG		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie	Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia, duizeligheid		Somnolentie, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholinerg syndroom, neurologische	

					aandoeningen, ataxie, encefalitis	
Hart- aandoeningen		Cardiale disfunctie zoals hartkloppingen, angina pectoris, aritmie	Pericard- effusie, myocard- infarct, hartfalen		Tachycardie	Voorkamer- fibrillatie
Bloedvat- aandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Acuut circulatoir falen	Flebitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Longdisfunctie			Longfibrose	Pneumonitis, alveolaire bloeding
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Nausea, braken	Diarree, constipatie, stomatitis			Hemorragi- sche oesofagitis, gastro- intestinale bloeding	
Lever- en galaandoeningen						Leverfalen
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Alopecia, huidaandoeningen NAG, urticaria		Erytheem, dermatitis, pruritus, maculo- papilaire rash, hyperhidrose		Syndroom van Stevens- Johnsons, toxische epidermale necrolyse (TEN), DRESS- syndroom (geneesmidd el geïnduceerd e huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen) *
Nier- en urine- aandoeningen						Nierfalen, nefrogene diabetes insipidus
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Amenorroe			Infertiliteit	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Slijmvlies- ontsteking, vermoeidheid, pyrexie	Pijn, rillingen, dehydratie, anorexie			Multi-orgaan falen	
Onderzoeken	Verlaagd hemoglobine, verhoogd creatinine, verhoogd ureum	Verhoogde ASAT, verhoogde ALAT, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd bilirubine, hypokaliëmie				

NAG = niet anders gespecificeerd

(* = combinatietherapie met rituximab)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn geïsoleerde gevallen van necrose na accidentele extravasculaire toediening gemeld evenals tumorlyssyndroom en anafylaxie.

Het risico op myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie is hoger bij patiënten die met alkylerende stoffen (waaronder bendamustine) worden behandeld. De secundaire maligniteit kan zich ontwikkelen jaren nadat de chemotherapie is stopgezet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Na toediening van een 30 minuten durende infusie van bendamustinehydrochloride eenmaal om de 3 weken was de maximaal getolereerde dosis (MTD) 280 mg/m². Cardiale voorvallen van CTC-graad 2 die verenigbaar waren met ischemische veranderingen op het ecg traden op en werden als dosisbeperkend beschouwd.

In een vervolgonderzoek met een 30 minuten durende infusie van bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2 om de 3 weken bleek de MTD 180 mg/m² te zijn. De dosisbeperkende toxiciteit was trombocytopenie graad 4. Cardiale toxiciteit was niet dosisbeperkend in dit schema.

Tegenmaatregelen

Er bestaat geen specifiek antidotum. Als effectieve tegenmaatregelen om hematologische bijwerkingen onder controle te houden, kunnen beenmergtransplantatie en transfusies (trombocyten, geconcentreerde erythrocyten) worden uitgevoerd of kunnen hematologische groeifactoren worden gegeven.

Bendamustinehydrochloride en de metabolieten ervan zijn in geringe mate dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, alkylerende middelen, ATC-code: L01AA09

Bendamustinehydrochloride is een alkylerend antitumoragans met een unieke werking. Het antineoplastische en cytocidale effect van bendamustinehydrochloride is voornamelijk gebaseerd op een cross-linking van enkele en dubbele DNA-strengen door middel van alkylering. Hierdoor worden de DNA-matrixfuncties en DNA-synthese en -herstel verstoord. Het antitumoreffect van bendamustinehydrochloride is aangetoond in verschillende in-vitro-onderzoeken met verschillende humane tumorcellijnen (borstkanker, niet-kleincellig en kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en verschillende soorten leukemie) en *in vivo* in verschillende experimentele tumormodellen met tumoren bij de muis, rat en van humane oorsprong (melanoom, borstkanker, sarcoom, lymfoom, leukemie en kleincellig longcarcinoom).

Bendamustinehydrochloride vertoonde in humane tumorcellijnen een werkingsprofiel dat verschillend was van andere alkylerende middelen. De werkzame stof vertoonde geen of zeer lage kruisresistentie in humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen die ten minste voor een deel te

wijten zijn aan een relatief persistente DNA-interactie. Daarnaast is in klinisch onderzoek aangetoond dat er geen volledige kruisresistentie bestaat tussen bendamustine en antracyclines, alkylerende middelen of rituximab. Het aantal beoordeelde patiënten is echter klein.

Chronische lymfatische leukemie

De indicatie voor gebruik bij chronische lymfatische leukemie wordt ondersteund door een enkelvoudig open-label onderzoek waarin bendamustine vergeleken werd met chloorambucil. In het prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde onderzoek werden 319 eerder onbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie Binet stadium B of C opgenomen die behandeling nodig hadden. De eerstelijnsbehandeling met 100 mg/m² bendamustinehydrochloride i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met behandeling met 0,8 mg/kg chloorambucil op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide behandelingsgroepen. De patiënten kregen allopurinol om tumorlyssyndroom te voorkomen.

De patiënten die met BEN werden behandeld, hadden een significant langere mediane progressievrije overleving dan de patiënten die met CLB werden behandeld (21,5 t.o.v. 8,3 maanden, $p < 0,0001$ bij de laatste follow-up). Er was geen statistisch significant verschil in totale overleving (mediaan niet bereikt). De mediane duur van de remissie bedroeg 19 maanden met BEN en 6 maanden met CLB ($p < 0,0001$). Bij de beoordeling van de veiligheid werden in beide behandelingsgroepen geen onverwachte bijwerkingen waargenomen, zowel wat betreft aard als frequentie. De dosis BEN werd bij 34 % van de patiënten verlaagd. De behandeling met BEN werd bij 3,9 % van de patiënten gestaakt wegens allergische reacties.

Indolente non-hodgkinlymfomen

De indicatie voor indolente non-hodgkinlymfomen is gebaseerd op twee niet-gecontroleerde fase II-onderzoeken. In het prospectief, multicentrisch, open hoofdonderzoek werden 100 patiënten met indolente B-cel-non-hodgkinlymfomen die niet reageerden op mono- of combinatietherapie met rituximab behandeld met BEN als monotherapie. De patiënten hadden mediaan 3 eerdere kuren chemotherapie of biologische therapie gekregen. Het mediane aantal eerdere kuren met rituximab was 2. De patiënten hadden geen respons vertoond of er was sprake van progressie binnen 6 maanden na de behandeling met rituximab. De dosis BEN bedroeg 120 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 en er werden ten minste 6 cycli gepland. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons (6 cycli gepland). Het totale responspercentage bedroeg 75 %, waarvan 17 % met een volledige respons (CR en CRu) en 58 % met een partiële respons, vastgesteld door een onafhankelijk beoordelingscomité. De mediane duur van de remissie bedroeg 40 weken. BEN werd over het algemeen goed verdragen bij deze dosering en in dit schema.

De indicatie wordt verder ondersteund door een ander prospectief, multicentrisch, open onderzoek met 77 patiënten. De patiëntenpopulatie was meer heterogeen en omvatte indolente of getransformeerde B-cel-non-hodgkinlymfomen die niet reageerden op mono- of combinatietherapie met rituximab. De patiënten hadden geen respons vertoond of er was sprake van progressie binnen 6 maanden of ze hadden een ongewenste reactie gekregen bij een eerdere behandeling met rituximab. De patiënten hadden mediaan 3 eerdere kuren chemotherapie of biologische therapie gekregen. Het mediane aantal eerdere kuren met rituximab was 2. Het totale responspercentage bedroeg 76 % met een mediane duur van de respons van 5 maanden (29 [95 % BI 22,1; 43,1] weken).

Multipel myeloom

In een prospectief, multicentrisch, gerandomiseerd, open onderzoek werden 131 patiënten met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III) ingesloten. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met behandeling met melfalan en prednison (MP). De dosering was 150 mg/m² bendamustinehydrochloride i.v. op dag 1 en 2 of 15 mg/m² melfalan i.v. op dag 1, telkens in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en bedroeg gemiddeld 6,8 cycli in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP-groep.

De patiënten die met BP behandeld werden, hadden een langere mediane progressievrije overleving dan de patiënten die MP kregen (15 [95 % BI 12-21] t.o.v. 12 [95 % BI 10-14] maanden) ($p = 0,0566$). De mediane tijd tot het falen van de behandeling bedroeg 14 maanden met BP en 9 maanden met MP.

De duur van de remissie bedroeg 18 maanden met BP en 12 maanden met MP. Er was geen significant verschil in totale overleving (35 maanden met BP t.o.v. 33 maanden met MP). In beide behandelingsgroepen was de verdraagbaarheid in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van de desbetreffende geneesmiddelen, met significant meer dosisverlagingen in de BP-groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) na 30 min intraveneuze infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlakte bij 12 patiënten bedroeg 28,2 minuten.

Na een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten bedroeg het centrale distributievolume 19,3 l. Bij steady-state was het distributievolume na een intraveneuze bolusinjectie 15,8 – 20,5 l.

Meer dan 95 % van de stof wordt aan plasma-eiwitten gebonden (vooral albumine).

Biotransformatie

Een belangrijke klaringsroute van bendamustine is de hydrolyse naar monohydroxy- en dihydroxybendamustine. Bij de vorming van N-desmethylbendamustine en gammahydroxybendamustine in de lever is het iso-enzym cytochroom P450 (CYP)-1A2 betrokken. Een andere belangrijke klaringsroute van bendamustine is conjugatie met glutathion.

In vitro zorgt bendamustine niet voor remming van CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4.

Eliminatie

De gemiddelde totale klaring na 30 minuten intraveneuze infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlakte bij 12 patiënten bedroeg 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20 % van de toegediende dosis werd binnen 24 uur in de urine teruggevonden. In de urine werden de volgende stoffen in volgorde van hoeveelheid uitgescheiden: monohydroxybendamustine > bendamustine > dihydroxybendamustine > geoxideerde metaboliet > N-desmethylbendamustine. In de gal worden voornamelijk polaire metabolieten uitgescheiden.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met 30 – 70 % tumorinfestatie van de lever en een lichte leverfunctiestoornis (serumbilirubine < 1,2 mg/dl) was het farmacokinetisch profiel onveranderd. Er was geen significant verschil met patiënten met een normale lever- en nierfunctie voor wat betreft C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributievolume en klaring. De AUC en totale lichaamsklaring van bendamustine correleren omgekeerd evenredig met het serumbilirubine.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een creatinineklaring > 10 ml/min, waaronder dialysepatiënten, werd geen significant verschil gezien met patiënten met een normale lever- en nierfunctie voor wat betreft C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, distributievolume en klaring.

Oudere patiënten

In farmacokinetisch onderzoek werden patiënten tot 84 jaar ingesloten. Hogere leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van bendamustine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Histologisch onderzoek bij honden heeft macroscopisch zichtbare hyperemie van de slijmvliezen en bloedingen van het maag-darmkanaal aangetoond. Microscopisch onderzoek toonde uitgebreide

veranderingen van het lymfatisch weefsel, wijzend op immunosuppressie, en tubulaire veranderingen van de nieren en testis, alsook atrofische en necrotische veranderingen van het prostaatepitheel.

Uit dieronderzoek is gebleken dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.

Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel *in vivo* als *in vitro* mutageen. In langdurig onderzoek met vrouwelijke muizen was bendamustine carcinogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Oplossing voor infusie

Na reconstitutie en verdunning is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 3,5 uur bij 25°C/60 % relatieve vochtigheid en 2 dagen bij 2°C – 8°C in polyethyleen zakken.

Vanuit microbiologische oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartermijnen en –condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze bedragen doorgaans niet meer dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de reconstitutie/verdunning (etc.) heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 25 ml vervaardigd uit amberkleurig type I-glas met broombutylrubberen stop en aluminium flip-off dop.

Injectieflacon van 50 ml vervaardigd uit amberkleurig type I-glas met broombutylrubberen stop en aluminium flip-off dop.

Injectieflacons van 25 ml bevatten 25 mg bendamustinehydrochloride en worden geleverd in dozen met 1, 5 en 10 eenheden.

Injectieflacons van 50 ml bevatten 100 mg bendamustinehydrochloride en worden geleverd in dozen met 1 en 5 eenheden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wanneer met bendamustinehydrochloride wordt gewerkt, moet inhalatie, huidcontact of contact met slijmvliezen worden vermeden (draag handschoenen en beschermende kleding!). Gecontamineerde lichaamsdelen moeten zorgvuldig met water en zeep worden gereinigd, de ogen moeten met fysiologische zoutoplossing worden gespoeld. Het wordt aangeraden om, indien mogelijk, op speciale werkbanken (laminaire stroming) te werken met voor vloeistoffen ondoordringbare, absorberende wegwerpfolie. Zwanger personeel mag niet met cytostatica werken.

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet met water voor injectie worden gereconstitueerd, met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing voor injectie worden verdund en vervolgens door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Er moet een aseptische techniek worden gebruikt.

1. Reconstitutie

Het poeder moet onmiddellijk na het openen van de injectieflacon worden gereconstitueerd. Reconstitueer elke injectieflacon van Bendamustine HCl medac die 25 mg bendamustinehydrochloride bevat in 10 ml water voor injectie door te schudden.

Reconstitueer elke injectieflacon van Bendamustine HCl medac die 100 mg bendamustinehydrochloride bevat in 40 ml water voor injectie door te schudden.

Het gereconstitueerde concentraat bevat 2,5 mg bendamustinehydrochloride per ml en ziet eruit als een heldere, kleurloze oplossing.

2. Verdunning

Zodra een heldere oplossing wordt verkregen (doorgaans na 5 – 10 minuten), wordt de totale aanbevolen dosis Bendamustine HCl medac onmiddellijk verdund met 0,9 % natriumchloride-oplossing om een eindvolume van ongeveer 500 ml te verkrijgen.

Bendamustine HCl medac moet worden verdund met 0,9 % natriumchloride-oplossing en met geen enkele andere injecteerbare oplossing.

3. Toediening

De oplossing wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 – 60 minuten.

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117807

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 april 2016

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.6 en 4.8: 21 september 2023