

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

25 mg: elke injectieflacon bevat 25 mg bendamustinehydrochloride (als bendamustinehydrochloride-monohydraat).
100 mg: elke injectieflacon bevat 100 mg bendamustinehydrochloride (als bendamustinehydrochloride-monohydraat).
Elke ml concentraat bevat 2,5 mg bendamustinehydrochloride als het is gereconstitueerd volgens de aanwijzingen 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 gevriesdroogde poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Indolente non-Hodgkin-lymfomen als monotherapie bij patiënten die progressie vertoonden gedurende of binnen 6 maanden na behandeling met rituximab of een rituximab bevattend schema.

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 een autologe stamceltransplantatie en die tijdens de diagnose een klinische neuropathie hebben die een thalidomide of bortezomib bevattende behandeling verhinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie voor chronische lymfatische leukemie

100 mg/m² lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; iedere 4 weken tot 6 keer.

Monotherapie voor indolente non-Hodgkin-lymfomen die niet reageren op rituximab

120 mg/m² lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; iedere 3 weken, minstens 6 keer.

Multipel myeloom

120 - 150 mg/m² lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2, 60 mg/m² lichaamsoppervlak prednison i.v. of per os op dag 1 tot 4; iedere 4 weken, minstens 3 keer.

Leverinsufficiëntie

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubine-waarden van > 3,0 mg/dl) (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bendamustinehydrochloride bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn ontoereikend om een doseringsadvies te kunnen geven.

Ouderen

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

Wijze van toediening

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

De infusie moet worden toegediend onder de supervisie 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 dient niet te worden gestart als leukocyt- en/of plaatjeswaarden zijn gedaald naar respectievelijk < 3000/ μ l of < 75.000/ μ l (zie rubriek 4.3).

De behandeling dient te worden gestaakt of uitgesteld indien de leukocyt- en/of plaatjeswaarden zijn gedaald naar respectievelijk < 3000/ μ l of < 75.000/ μ l. Behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytwaarden zijn gestegen tot > 4000/ μ l en de plaatjeswaarden tot > 100.000/ μ l.

De leukocyt- en plaatjesnadir wordt na 14 – 20 dagen bereikt met regeneratie na 3 tot 5 weken. Gedurende therapievrije intervallen wordt een strikte monitoring van het bloedbeeld aangeraden (zie rubriek 4.4).

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

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

Voor instructies over de reconstitutie 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 hulpstof.
- Tijdens de periode van borstvoeding
- Ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 3,0 mg/dl)
- Geelzucht
- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt- en/of plaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk < 3000/ μ l of < 75.000/ μ l).
- Grote operaties binnen 30 dagen voor aanvang van de behandeling
- Infecties, vooral met leukopenie
- Inenting tegen gele koorts

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Patiënten die met bendamustinehydrochloride worden behandeld, kunnen myelosuppressie krijgen. In het geval van therapie-gerelateerde myelosuppressie dienen leukocyten, bloedplaatjes, hemoglobine en neutrofielen ten minste

wekelijks gecontroleerd te worden. Voorafgaand aan het begin van de volgende cyclus van de behandeling worden de volgende parameters aanbevolen: leukocyt- en/of plaatjeswaarden van respectievelijk $> 4000/\mu\text{l}$ of $> 100.000/\mu\text{l}$.

Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn voorgevallen tijdens het gebruik van bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PJP), varicella zoster virus (VZV) en cytomegalovirus (CMV). Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder fatale, gemeld na het gebruik van bendamustine, voornamelijk in combinatie met rituximab of obinutuzumab. Behandeling met bendamustinehydrochloride veroorzaakt mogelijk langdurige lymfocytopenie ($< 600/\mu\text{l}$) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) ($< 200/\mu\text{l}$) gedurende ten minste 7–9 maanden na de voltooiing van de behandeling. Lymfocytopenie en depletie van CD4-positieve T-cellen zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfopenie en een laag aantal CD4-positieve T-cellen na een behandeling met bendamustinehydrochloride zijn vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen ($< 200/\mu\text{l}$) dient profylaxe tegen *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PJP) te worden overwogen. Alle patiënten moeten tijdens de gehele duur van de behandeling worden bewaakt op respiratoire tekenen en symptomen. Patiënten moeten worden geadviseerd om nieuwe tekenen van infectie, waaronder koorts of respiratoire symptomen, onmiddellijk te melden. Indien er tekenen van (opportunistische) infecties zijn, dient stopzetting van de behandeling met bendamustinehydrochloride te worden overwogen.

Overweeg PML bij de differentiële diagnose bij patiënten met nieuwe of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige tekenen of symptomen. Als PML wordt vermoed, moeten passende diagnostische evaluaties worden uitgevoerd en moet de behandeling worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.

Hepatitis B

Reactivering van hepatitis B is gemeld bij chronische dragers van dit virus nadat deze patiënten bendamustinehydrochloride toegediend hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of de dood. Patiënten moeten worden getest op HBV-infectie voordat de behandeling met bendamustinehydrochloride wordt geïnitieerd. Experts in leveraandoeningen en in de behandeling van hepatitis B moeten worden geraadpleegd alvorens de behandeling wordt ingesteld bij patiënten die positief testen voor hepatitis B (inclusief patiënten met actieve ziekte) en bij patiënten die tijdens de behandeling positief testen voor HBV. Dragere van HBV die moeten worden behandeld met bendamustinehydrochloride moeten tijdens de behandeling en tot verschillende maanden na stopzetting van de behandeling nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betreffen huiduitslag, ernstige huidreacties en blaarvormend exantheem. Gevallen van Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), sommige fataal, zijn gemeld tijdens het gebruik van bendamustinehydrochloride. Voorschrijvers moeten hun patiënten informeren over de tekenen en symptomen van deze reacties en tegen hen zeggen dat ze onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als 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 gedurende de behandeling. Als huidreacties progressief verlopen, dient bendamustinehydrochloride te worden onderbroken of gestaakt. Als een vermoedelijk verband bestaat tussen ernstige huidreacties en bendamustinehydrochloride, dient de behandeling te worden gestaakt.

Niet-melanome huidkanker

In klinische onderzoeken is een verhoogd risico op niet-melanome huidkankers (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met bendamustine-bevattende therapieën. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Hartaandoeningen

Gedurende de behandeling met bendamustinehydrochloride moet de concentratie kalium in het bloed van patiënten met een hartaandoening nauwgezet gecontroleerd worden en moeten kaliumsupplementen gegeven worden als $\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ en moeten ECG-metingen worden verricht.

Er zijn gevallen van myocardinfarct en hartfalen met dodelijke afloop gemeld bij behandeling met bendamustinehydrochloride. Patiënten met een gelijktijdige hartziekte of met een voorgeschiedenis van een hartziekte dienen nauwlettend geobserveerd te worden.

Misselijkheid, braken

Een anti-emeticum kan gegeven worden voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken.

Tumorlysesyndroom

In klinische studies is tumorlysesyndroom (TLS) in verband met behandeling met Bendamustine HCl Glenmark gerapporteerd bij patiënten. Het treedt binnen 48 uur na de eerste dosis Bendamustine HCl Glenmark op en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen zoals adequate hydratatie, strikte controle van de bloedwaarden, met name de kalium- en ureumzuurwaarden, en het gebruik van hypo-urikemische middelen (allopurinol en rasburicase) moeten worden overwogen alvorens de therapie in te stellen. Er zijn enkele gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxie

Infusiereacties op bendamustinehydrochloride zijn vaak opgetreden tijdens klinische studies. De symptomen zijn meestal mild en omvatten koorts, 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. Maatregelen om ernstige reacties te voorkomen, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden, dienen te worden overwogen bij opeenvolgende cycli van patiënten die eerder infusiereacties hebben gehad.

Patiënten die een allergische reactie van graad 3 of hoger ontwikkelden, werden doorgaans niet opnieuw blootgesteld.

Anticonceptie

Bendamustinehydrochloride is teratogeen en mutageen.

Vrouwen dienen niet zwanger te worden gedurende de behandeling. Mannelijke patiënten dienen geen kind te verwekken tot 6 maanden na de behandeling. Zij moeten advies inwinnen over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling met bendamustinehydrochloride vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid.

Extravasatie

Een extravasale injectie dient direct gestopt te worden. De naald moet verwijderd worden na een korte opzuiging. Daarna moet het aangedane weefsel worden gekoeld. De arm moet omhoog worden gehouden. Aanvullende behandelingen zoals het gebruik van corticosteroiden hebben geen duidelijk voordeel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in-vivo* interactiestudies uitgevoerd.

Als Bendamustine HCl Glenmark met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van Bendamustine HCl Glenmark en/of de andere toegediende geneesmiddelen op het beenmerg worden versterkt. Iedere behandeling die de conditie van de patiënt vermindert of de beenmergfunctie aantast, kan de toxiciteit van Bendamustine HCl Glenmark vergoten.

Combinatie van Bendamustine HCl Glenmark met cyclosporine of tacrolimus kan leiden tot overmatige immunosuppressie met het risico op lymfoproliferatie.

Cytostatica kunnen de vorming van antilichamen verminderen na een vaccinatie met een levend virus en het risico op een infectie vergroten, mogelijk met fatale afloop. Dit risico is verhoogd bij patiënten die al een immunodeficiëntie hebben door hun onderliggende aandoening.

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

Pediatriische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Bendamustine HCl Glenmark bij zwangere vrouwen. In preklinische studies was bendamustinehydrochloride embryo-/foetolethaal, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3). Bendamustine HCl Glenmark dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het strikt noodzakelijk is. De moeder dient te worden geïnformeerd over het risico voor de foetus. Als behandeling met Bendamustine HCl Glenmark strikt noodzakelijk is of als de zwangerschap tijdens de behandeling optreedt, dient de patiënt te worden geïnformeerd over de risico's voor het ongeboren kind en dient zij strikt gecontroleerd te worden. De mogelijkheid voor een genetisch consult dient te worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen treffen, zowel voor als tijdens de behandeling met Bendamustine HCl Glenmark.

Mannen die met Bendamustine HCl Glenmark worden behandeld, worden aangeraden om geen kinderen te verwekken tijdens en tot 6 maanden na de beëindiging van de behandeling. Er dient advies te worden gevraagd over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling met Bendamustine HCl Glenmark vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid.

Borstvoeding

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

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

Bendamustine HCl Glenmark heeft grote invloed op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter ataxie, perifere neuropathie en sufheid gerapporteerd tijdens behandeling met Bendamustine HCl Glenmark (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om risicovolle activiteiten zoals autorijden en het gebruik van machines te vermijden als zij last hebben van deze symptomen.

4.8 Bijwerkingen

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

Onderstaande tabel geeft de gegevens weer die met bendamustinehydrochloride zijn verzameld.

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met bendamustinehydrochloride

MedDRA Systeem/ Orgaan klassen	Ze er v a a k ($\geq 1/10$)	V a a k $\geq 1/100$, $< 1/10$	S o m s $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Z e l d e n ($> 1/10.000$, $< 1/1000$)	Z e r z e l d e n $< 1/10.000$	N i e t b e k e n (k a n m e t d e b e s c h i k b a r e g e g e v e n n i e t w o r d e n b e p a a l d)
Infecties en	Infectie NAS,		Pneumocys-	Sepsis	Atypische	

parasitaire aandoeningen	waaronder opportunistische infectie (bv. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		tis jirovecii pneumonie		primaire pneumonie	
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlyse-syndroom	Myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie NAS, trombocytopenie, lymfopenie	Bloedingen, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighed NAS		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie	Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid, duizeligheid		Slaperigheid, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholinergisch syndroom, neurologische aandoeningen, ataxie, encefalitis	
Hartaandoeningen		Cardiale disfunctie zoals palpaties, angina pectoris, aritmie	Pericardiale effusie Myocardinfarct, hartfalen		Tachycardie	Atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Acute circulatoire insufficiëntie	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonale disfunctie			Longfibrose	Pneumonitis Alveolaire bloeding
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Diarree, obstipatie, stomatitis			Hemorragische oesofagitis, gastro-intestinale	

					bloedingen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Haaruitval, Huidaan- doeningen NAS Urticaria		Erytheem, dermatitis, pruritus, maculo- papulaire rash, hyperhidrosis		Stevens- Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN) Genees- middelen- reactie met eosinofilie en systemi- sche symp- tomen (DRESS- syndroom) *
Voortplan- tingsstelsel- en borstaan- doeningen		Amenorroe			Onvrucht- baarheid	
Lever- en gal- aandoeningen						Leverfalen
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Ontsteking van de slijmvliezen, vermoeidheid, koorts	Pijn, rillingen, dehydratie, anorexie			Multi- orgaanfalen	
Onderzoeken	Hemoglobine verlaagd, creatinine verhoogd, ureum verhoogd	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, bilirubine verhoogd, hypokaliëmie				
Nier- en urine- aandoeningen						Nierfalen, nierfalen, nefrogene diabetes insipidus (NDI)

NAS= Niet anders gespecificeerd

(* = Combinatiebehandeling met rituximab)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn enkele gevallen van necrose gerapporteerd na accidentele extravasculaire toediening en tumorlysesyndroom en anafylaxie.

Het risico op myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie is verhoogd bij patiënten die worden behandeld met alkylerende middelen (waaronder bendamustine). De secundaire maligniteit kan verschillende jaren na stopzetting van de chemotherapie optreden.

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 het toedienen van een 30 minuten durende infusie van Bendamustine HCl Glenmark eenmaal per 3 weken, was de maximaal getolereerde dosering (MTD) 280 mg/m². Cardiale voorvallen van CTC-graad 2 die overeenkomstig waren met ischemische ECG-veranderingen, traden op en werden beschouwd als dosisbeperkend.

In een volgende studie met een 30 minuten durende infusie van Bendamustine HCl Glenmark op dag 1 en 2 iedere 3 weken, werd een MTD gevonden van 180 mg/m². De dosisbeperkende toxiciteit was een trombocytopenie van graad 4. Cardiale toxiciteit was niet dosisbeperkend in dit schema.

Tegenmaatregelen

Er is geen specifiek antidotum. Beenmergtransplantatie en transfusies (plaatjes, geconcentreerde erythrocyten) kunnen worden gedaan of hematologische groeifactoren kunnen worden gegeven als effectieve tegenmaatregelen om hematologische bijwerkingen onder controle te houden.

Bendamustinehydrochloride en de metaboliëten 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 anti-tumoragens met unieke werking. Het antineoplastische en cytocidale effect van bendamustinehydrochloride is voornamelijk gebaseerd op cross-linking van enkele en dubbele DNA-strengen door middel van alkylatie. Hierdoor worden de DNA-matrixfuncties en DNA-synthese en -herstel verstoord. Het anti-tumoreffect van bendamustinehydrochloride is aangetoond in verschillende *in-vitro* studies met verschillende humane tumorcellijnen (borstkanker, niet-kleincellig en kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en verschillende leukemieën) 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. Het actieve bestanddeel vertoonde geen of zeer lage kruisresistentie in humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen, dat ten minste gedeeltelijk werd veroorzaakt door relatief persistente DNA-interactie. Daarnaast is in klinische studies aangetoond dat er geen volledige kruisresistentie bestaat tussen bendamustine en anthracycline, 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 enkelvoudige open-labelstudie waarbij bendamustine vergeleken wordt met chloorambucil. In de prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde open studie zijn 319 niet-voorbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie stadium Binet B of C ingesloten die behandeling nodig hadden. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride 100 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. Patiënten werden behandeld met allopurinol om tumorlysesyndroom te voorkomen.

Patiënten behandeld met BEN hebben een significant langere mediane progressie-vrije overleving dan patiënten met behandeling CLB (21,5 versus 8,3 maanden, $p < 0,0001$ bij de laatste follow-up). De totale overleving was niet statistisch significant verschillend (mediaan niet gehaald). De mediane duur van de remissie is 19 maanden met BEN en 6 maanden met behandeling CLB ($p < 0,0001$). Bij de evaluatie van de veiligheid werden in beide armen geen

onverwachte bijwerkingen gevonden, zowel qua aard als frequentie. De dosering van BEN werd bij 34% van de patiënten verlaagd. Behandeling met BEN werd bij 3,9% van de patiënten gestaakt wegens allergische reacties.

Indolente non-Hodgkin-lymfomen

De indicatie voor indolente non-Hodgkin-lymfomen is gebaseerd op twee niet-gecontroleerde fase II-studies.

In de belangrijkste prospectieve, multi-centrum, open studie werden 100 patiënten met indolente of getransformeerde B-cel non-Hodgkin-lymfomen, die niet reageerden op rituximab mono- of combinatietherapie, behandeld met BEN als monotherapie. Patiënten werden gemiddeld met 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab bevattende kuren was 2. De patiënten vertoonden geen respons of progressie binnen 6 maanden na rituximab-behandeling. De dosering BEN was 120 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 en werd voor ten minste 6 cycli gepland. De behandelingsduur was afhankelijk van de respons (6 geplande cycli). De totale respons was 75% inclusief 17% volledige (CR en CRu) en 58% gedeeltelijke respons, zoals vastgesteld door een onafhankelijk beoordelingscomité. De mediane duur van de remissie was 40 weken. BEN werd in het algemeen goed verdragen bij deze dosering en in dit schema.

De indicatie is verder gebaseerd op een andere prospectieve, multi-centrum open studie met 77 patiënten. De patiëntenpopulatie was meer heterogeen en omvatte ook indolente of getransformeerde B-cel non-Hodgkin-lymfomen die niet reageerden op een mono- of combinatiebehandeling met rituximab. De patiënten vertoonden geen respons of progressie binnen 6 maanden of hadden niet goed gereageerd op eerdere rituximab-behandelingen. Patiënten werden gemiddeld met 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab-bevattende kuren was 2. De totale respons was 76% met een mediane responsduur van 5 maanden (29 weken [95% BI 22,1; 43,1]).

Multipel myeloom

In een prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde, open studie zijn 131 patiënten ingesloten met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III). De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met een behandeling met melfalan en prednison (MP). De verdraagbaarheid was in beide behandelarmen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van de desbetreffende producten met significant meer dosisverlagingen in de BP arm. De dosering was 150 mg/m² bendamustinehydrochloride i.v. op dag 1 en 2 of 15 mg/m² melfalan i.v. op dag 1, beide gegeven in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en was gemiddeld 6,8 in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP-groep.

Patiënten met de BP-behandeling vertonen een significante langere mediane progressie-vrije overleving dan patiënten met MP (15 [95% BI 12-21] versus 12 [95% BI 10-14] maanden, $p = 0,0566$). De mediane tijd tot het falen van de behandeling is 14 maanden met BP en 9 maanden met de MP-behandeling. De duur van de remissie is 18 maanden met BP en 12 maanden met de MP-behandeling. Het verschil in algehele overleving is niet significant verschillend (35 maanden BP versus 33 maanden MP). De verdraagbaarheid was in beide armen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van de verschillende producten, met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De eliminatiehalfwaardetijd (T_{1/2}) na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 28,2 minuten.

Na toediening van 30 minuten i.v. infuus was het centrale verdelingsvolume 19,3 l. Onder steady-state omstandigheden na een i.v. bolusinjectie was het verdelingsvolume 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 van monohydroxy- en dihydroxybendamustine. Bij de vorming van N-desmethyl-bendamustine en gamma-hydroxy-bendamustine in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2-iso-enzym betrokken. Een andere belangrijke klaringsroute van bendamustine is conjugatie met glutathion.

In vitro zorgt bendamustine niet voor remming van CYP 1A4, CYP2C9/10, CYP 2D6, CYP2E1 of CYP3A4.

Eliminatie

De gemiddelde totale klaring na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine binnen 24 uur. In de urine werd in volgorde uitgescheiden monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > geoxideerde metaboliet > N-demethyl bendamustine. In de gal worden voornamelijk polaire metabolieten uitgescheiden.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met 30-70% tumorinfestatie van de lever en een milde leverfunctiestoornis (serumbilirubine < 1,2 mg/dl) was het farmacokinetisch profiel onveranderd. Er waren geen significante verschillen met patiënten met normale lever- en nierfuncties voor wat betreft C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2}, verdelingsvolume en klaring. AUC en de totale lichaamsklaring van bendamustine correleren omgekeerd evenredig met het serumbilirubine.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met creatinineklaring >10 ml/min inclusief dialyse-afhankelijke patiënten, werden geen verschillen gezien met patiënten met normale lever- en nierfuncties voor wat betreft C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2}, verdelingsvolume en klaring.

Ouderen

In farmacokinetische studies zijn patiënten tot 84 jaar ingesloten. Hogere leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van bendamustine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende bijwerkingen, die mogelijk klinisch relevant zijn, werden niet in klinische studies, maar wel in dierstudies waargenomen met blootstellingen die vergelijkbaar waren met klinische studies:

bij histologisch onderzoek bij honden werden macroscopisch zichtbare hyperemie van de mucosa en bloedingen van de darm waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden uitgebreide veranderingen van het lymfatisch weefsel waargenomen die aanwijzingen vormen voor immunosuppressie en tubulaire veranderingen van de nieren en testis, alsook atrofische en necrotische veranderingen van het prostaatepitheel.

Dierstudies toonden aan dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.

Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel *in-vivo* als *in-vitro* mutageen. Bendamustine was carcinogeen in lange-termijnstudies bij vrouwtjesmuizen.

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 vermeld zijn onder 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 tot 8 °C in polyethyleen zakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8 °C, tenzij

restitutie/verdunding (enz.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na reconstitutie of verdunding van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 mg injectieflacon:

Amberkleurige injectieflacon van Type I amberkleurig glas van 25 ml met broombutylrubberen stop en aluminium dop met flip-top.

De 25 ml injectieflacons bevatten 25 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in dozen à 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

100 mg injectieflacon:

De 50 ml injectieflacons bevatten 100 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in dozen à 1 en 5 injectieflacons.

Amberkleurige injectieflacon van Type I amberkleurig glas van 50 ml met broombutylrubberen stop en aluminium dop met flip-top.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij het hanteren van bendamustinehydrochloride moet inhalatie en contact met de huid en slijmvlies worden vermeden (draag handschoenen en beschermende kleding!). Gecontamineerde lichaamsdelen dienen voorzichtig te worden afgespoeld met water en zeep, de ogen dienen te worden gespoeld met fysiologische zoutoplossing. Het wordt aangeraden om, indien mogelijk, in speciale werkkasten (laminaire stroming) te werken met voor vloeistof ondoordringbare, absorberende wegwerfolie. Zwanger personeel dient geen cytostatica te bereiden.

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

1. Reconstitutie

Het poeder dient na opening van de injectieflacon onmiddellijk te worden gereconstitueerd.

25 mg injectieflacon: reconstitueer elke injectieflacon in 10 ml water voor injectie door te schudden.

100 mg injectieflacon: reconstitueer elke injectieflacon in 40 ml water voor injectie door te schudden.

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

2. Verdunning

Zodra een heldere oplossing wordt verkregen (doorgaans na 5 – 10 minuten), wordt de totale aanbevolen dosis

Bendamustine HCl Glenmark onmiddellijk verdund met 0,9% NaCl-oplossing om een eindvolume van ongeveer 500 ml te verkrijgen.

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

3. Toediening

De oplossing wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende 30 tot 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

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

RVG 118758

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2016

Datum van laatste verlenging: 13 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 5 januari 2024