

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bendamustine Fresenius Kabi 2,5 mg/ml poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon van 20 ml bevat 25 mg bendamustinehydrochloride.

Een injectieflacon van 50 ml bevat 100 mg bendamustinehydrochloride.

1 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 gelyofiliseerd poeder of compact poeder

pH: 2,5-3,5

Osmolaliteit: 200-320 mOsmol/Kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Eerstelijns behandeling 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 op het moment van 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 lichaamsoppervlakte bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; iedere 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; iedere 3 weken voor minstens 6 keer.

Multipel myeloom

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

Leverinsufficiëntie

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie van (serumbilirubine waarden > 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 nierinsufficiëntie is beperkt.

Pediatrische populatie

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

Ouderen

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

Wijze van toediening

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

De infusie moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die gekwalificeerd 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 dalen tot respectievelijk < 3000/μL of < 75000/μL (zie rubriek 4.3).

De behandeling dient te worden gestaakt of uitgesteld indien de leukocyten/of plaatjeswaarden dalen tot respectievelijk < 3000/μL of < 75000/μL. De behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytenwaarden gestegen zijn tot > 4000/μL en de plaatjeswaarden tot > 100000/μL.

De leukocyten- 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 toxiciteit CTC graad 3. Een onderbreking van de behandeling wordt aangeraden bij toxiciteit CTC graad 4.

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

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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Tijdens de periode van borstvoeding
Ernstige leverinsufficiëntie (serumbilirubine > 3,0 mg/dl)
Geelzucht
Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt- en/of bloedplaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk < 3000/microliter of < 75.000/microliter).
Grote operaties binnen 30 dagen voor aanvang van de behandeling
Infecties, vooral met betrekking tot 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 worden. Voorafgaand aan het begin van de volgende cyclus van de behandeling worden de volgende parameters aanbevolen: leukocyt- en/of bloedplaatjeswaarden van respectievelijk > 4.000/microliter of > 100.000/microliter.

Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn opgetreden met 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 gevallen met fatale afloop, gemeld na het gebruik van bendamustine, voornamelijk in combinatie met rituximab of obinutuzumab.

Behandeling met bendamustinehydrochloride kan langdurige lymfocytopenie (< 600/ μ l) en een laag aantal CD4- positieve T-cellen (T-helper cel) (< 200/ μ l) voor minstens 7-9 maanden na de beëindiging van de behandeling. Lymfocytopenie en uitputting van CD4- positieve cellen zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfopenie en een laag aantal CD4- positieve T-cellen na behandeling met bendamustinehydrochloride zijn meer vatbaar voor (opportunistische) infecties. In geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen (< 200 μ g/ml), profylaxe overwegen ter preventie van pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP).

Daarom moeten alle patiënten 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.

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.

Reactivatie van hepatitis B

Hernieuwde activatie van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronische dragers zijn van dit virus, nadat deze patiënten bendamustinehydrochloride kregen. Sommige gevallen hebben geleid tot acuut leverfalen of hadden een fatale afloop. Patiënten moeten voor aanvang van de behandeling met bendamustinehydrochloride op HBV-infectie worden getest. Deskundigen op het gebied van leverziekten en de behandeling van hepatitis B moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart: bij patiënten die voor aanvang van de behandeling positief op HBV testten (inclusief

diegenen met actieve ziekte) en bij patiënten die gedurende de behandeling positief op HBV infectie testen. HBV-dragers voor wie behandeling met bendamustinehydrochloride vereist is, moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie tijdens de behandeling en gedurende enkele maanden na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betreffen huiduitslag, ernstigehuidreacties en blaarvormig exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) sommige fataal, gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride. Patiënten moeten worden geadviseerd over de verschijnselen en symptomen van deze reacties door hun voorschrijvers en moet worden verteld onmiddellijk medische hulp te zoeken als ze deze symptomen ontwikkelen. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen gegeven werd, waardoor het precieze verband onzeker is. Als huidreacties optreden kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen gedurende de behandeling. Als huidreacties progressief verlopen, dient de behandeling met Bendamustine Fresenius Kabi te worden onderbroken of gestaakt. Als een vermoedelijk verband bestaat tussen ernstige huidreacties en bendamustine hydrochloride, dient de behandeling te worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Gedurende de behandeling met bendamustinehydrochloride moet de concentratie kalium in het bloed van patiënten met hartaandoeningen nauwgezet gecontroleerd worden en moeten kaliumsupplementen gegeven worden als $K^+ < 3,5$ mEq/l en moeten ECG-metingen worden verricht. Fatale gevallen van myocardinfarct en hartfalen zijn gerapporteerd met bendamustinehydrochloride behandeling. Patiënten met hartaandoeningen of met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen moeten nauwgezet gevolgd worden.

Misselijkheid, braken

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

Tumorlyssyndroom

In klinische studies is tumorlyssyndroom (TLS) verband houdend met bendamustine-behandeling gerapporteerd bij patiënten. Het begint meestal binnen 48 uur na de eerste dosis bendamustine en kan, zonder interventie leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen, zoals een adequate hydratatie, strikte controle van de bloedchemiewaarden, met name van kalium en urinezuur, en het gebruik van middelen die hyperurikemie tegengaan (allopurinol en rasburicase) dienen overwogen te worden voorafgaand aan de behandeling. Er zijn enkele gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxe

Infusioreacties op bendamustinehydrochloride zijn vaak opgetreden tijdens klinische studies. De symptomen zijn meestal mild en omvatten koorts, koude rillingen, jeuk en huiduitslag. In zeldzame gevallen zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties opgetreden. Patiënten dienen te worden gevraagd naar symptomen die wijzen op infusioreacties na de eerste behandelingscyclus. Maatregelen om ernstige reacties te voorkomen, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden, dienen te worden overwogen bij opeenvolgende cycli bij patiënten die eerder infusioreacties hebben gehad. Patiënten die een allergie-achtige reactie 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. Wegens de mogelijke genotoxiciteit, dient u vrouwelijke patiënten die in de vruchtbare leeftijd verkeren te adviseren om zeer

effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis bendamustine.

Wegens de mogelijke genotoxiciteit, dient aan mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die in de vruchtbare leeftijd verkeren, geadviseerd te worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis bendamustine. 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 dient te worden verwijderd na een korte aspiratie. Daarna moet het aangedane gebied worden gekoeld. De arm moet worden opgetild. Aanvullende behandelingen zoals het gebruik van corticosteroïden hebben geen duidelijk voordeel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Als bendamustine met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van bendamustine 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 vergroten.

Combinatie van bendamustine 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.

Pediatrische populatie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptiegebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis bendamustine.

Mannen die met Bendamustine Fresenius Kabi worden behandeld, worden aangeraden tot 3 maanden na de behandeling geen kind te verwekken. Er dient advies te worden gevraagd over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van bendamustinehydrochloride bij zwangere vrouwen. In preklinische studies was bendamustinehydrochloride letaal voor embryo en foetus, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3).

Bendamustine Fresenius Kabi dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het duidelijk strikt noodzakelijk is. De moeder dient te worden geïnformeerd over het risico voor de foetus. Als behandeling met Bendamustine Fresenius Kabi strikt noodzakelijk tijdens de zwangerschap

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.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bendamustine in de moedermelk overgaat. Bendamustine Fresenius Kabi is daarom gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Tijdens de behandeling met Bendamustine Fresenius Kabi dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt.

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. Er is ataxie, perifere neuropathie en sufheid gerapporteerd tijdens behandeling met bendamustinehydrochloride (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 toxiciteit (allergische reacties), constitutionele symptomen (koorts), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken).

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

MedDRA Systeem/ Orgaanklassen	Zeervaa (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10.000, <1/1000)	Zeervelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAS* opportunistische infecties (e.g. Herpes Zoster, cytomegalo virus, hepatitis B)		Pneumocystis jirovecii- pneumonie	Sepsis	Atypische primaire pneumonie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlysisynd room	Myelodysplastisc h syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en Lymfestelsel- aandoeningen	Leukopenie NAS*, trombocytopenie lymfopenie	Bloedingen, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteema aandoeningen		Overgevoelighei d NAS*		Anafylactische reactie, anafylactoïde	Anafylactische shock	

MedDRA Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				reactie		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid duizeligheid		Slaperigheid, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholinergisch syndroom, neurologische aandoeningen, ataxie, encefalitis	
Hartaandoeningen		Cardiale dysfunctie zoals palpitaties, angina pectoris, aritmie	Pericardiale Effusie Myocardinfarct hartfalen		Tachycardie,	Atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Acute circulatoire insufficiëntie	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Pulmonale dysfunctie			Longfibrose	pneumonitis pulmonale alveolaire bloedingen
Maagdarmselandoeningen	Misselijkheid, braken	Diarree, obstipatie, stomatitis			Hemorragische oesofagitis, gastro- intestinale bloedingen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecie, Huidaandoening en NAS* Urticaria		Erythem, dermatitis, pruritus, maculopapuleuze uitslag, hyperhidrose		Stevens- Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse (TEN) geneesmiddel exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Nier- en urinewegaandoeningen						Nierfalen, Nefrogene diabetes insipidus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe			Onvruchtbaarheid	

MedDRA Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoeningen						leverfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen	Ontsteking van de slijmvliezen, vermoeidheid, koorts	Pijn, koude rillingen, dehydratie, anorexie			Multiorgaanfale n	
Onderzoeken	Hemoglobine verlaagd, creatinine verhoogd, ureum verhoogd	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, alkalisch fosfatase verhoogd, bilirubine verhoogd, hypokaliëmie				

*NAS= Niet anders gespecificeerd
(*= combinatietherapie met rituximab)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn enkele gevallen van necrose gerapporteerd na accidentele extravasculaire toediening, evenals tumorlysisyndroom 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na het toedienen van een 30 minuten durende infusie van bendamustine eenmaal per 3 weken, was de maximaal verdraagbare dosis 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 op dag 1 en 2 iedere 3 weken, werd een maximaal verdraagbare dosis vastgesteld van 180 mg/m². De dosisbeperkende toxiciteit was graad 4 trombocytopenie. Cardiale toxiciteit was niet dosis beperkend in dit schema.

Maatregelen

Er is geen specifiek antidotum. Beenmergtransplantatie en transfusies (bloedplaatjes, geconcentreerde

erythrocyten) kunnen worden uitgevoerd of hematologische groeifactoren kunnen worden gegeven als effectieve tegenmaatregelen om hematologische bijwerkingen onder controle te houden.

Bendamustinehydrochloride en de metabolieten zijn in kleine mate dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, alkylerende stoffen, ATC-code: L01AA09

Bendamustinehydrochloride is een alkylierend antitumoragens met een unieke werking. Het antineoplastische en cytocidale effect van bendamustinehydrochloride is voornamelijk gebaseerd op cross-linking van enkele en dubbele DNA-strengen door middel van alkylering. 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 soorten leukemie) en *in vivo* in verschillende experimentele tumormodellen met tumoren van muizen, ratten en van humane oorsprong (melanoom, borstkanker, sarcoom, lymfoom, leukemie en kleincellig longcarcinoom).

Bendamustinehydrochloride vertoonde in humane tumorcellijnen een verschillend activiteitsprofiel dan dat van andere alkylerende middelen. Het actieve bestanddeel vertoonde geen of zeer lage kruisresistentie bij humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen, wat ten minste gedeeltelijk werd veroorzaakt door relatief persistente DNA-interactie. Aanvullend 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, multicentrische, gerandomiseerde studie werden 319 niet eerder behandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie Binet stadium B of C die behandeling nodig hadden, opgenomen. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride 100 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met een chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. De patiënten werden behandeld met allopurinol om tumorlyssyndroom te voorkomen.

Patiënten behandeld met BEN hebben een significant langere mediane progressievrije overleving dan patiënten met behandeling CLB (21,5 versus 8,3 maanden, $p < 0,0001$ bij de laatste controle). 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 in beide armen werden geen onverwachte bijwerkingen gevonden, zowel qua aard als frequentie. De dosering van 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 studies. In de belangrijkste prospectieve, multicentrische, open studie werden 100 patiënten met indolente B-cel non-hodgkinlymfomen, die niet reageerden op rituximab mono- of combinatietherapie, behandeld met BEN als monotherapie. De patiënten waren voorheen met een mediaan van 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab-bevattende kuren dat zij voorheen hadden gekregen, was 2. De patiënten hadden geen respons of progressie vertoond binnen 6 maanden na de behandeling met rituximab. De dosering BEN was 120 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 en

dit gedurende ten minste 6 cycli. De behandelingsduur was afhankelijk van de respons (6 geplande cycli). De totale respons was 75%, inclusief 17% complete respons (CR en CRu) en 58% partiële respons, zoals beoordeeld door een onafhankelijk beoordelingscomité. De mediane duur van de remissie was 40 weken. BEN werd over het algemeen goed verdragen wanneer het bij deze dosering en in dit schema werd toegediend.

De indicatie is verder gebaseerd op een andere prospectieve, multicentrische open studie met 77 patiënten. De patiëntenpopulatie was meer heterogeen en omvatte ook indolente of getransformeerde B-cel non-hodgkinlymfomen die niet reageerden op mono-of combinatietherapie met rituximab. De patiënten hadden binnen de 6 maanden geen respons of progressie vertoond of hadden een nadelige reactie op eerdere behandelingen met rituximab. De patiënten waren voorheen met een mediaan van 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab-bevattende kuren die zij voorheen hadden gekregen, 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, multicentrische, gerandomiseerde, open studie werden 131 patiënten opgenomen 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). Verdraagzaamheid in beide behandelingsarmen was in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van de respectieve geneesmiddelen met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm. De dosis die werd toegediend was 150 mg/m² i.v. bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2 of 15 mg/m² i.v. melfalan op dag 1, beide in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en was gemiddeld 6,8 cycli in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP-groep.

Patiënten met de BP-behandeling hebben een langere mediane progressievrije 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 was 18 maanden met BP en 12 maanden met de MP behandeling. Het verschil in totale overleving is niet significant verschillend (35 maanden BP versus 33 maanden MP). De tolerantie was in beide armen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van deze geneesmiddelen, met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

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

Na toediening van 30 minuten i.v. infusie 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 tot monohydroxy- en dihydroxy-bendamustine. Bij de vorming van N-desmethyl-bendamustine en gamma-hydroxy-bendamustine in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2-iso-enzym betrokken. Bij een andere belangrijke klaringsroute van bendamustine is conjugatie met glutathion betrokken.

In-vitro remt bendamustine CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 en CYP 3A4 niet.

Eliminatie

De gemiddelde totale klaring na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlakte bij 12 patiënten was 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20% van de toegediende dosis werd aangetroffen in de urine

binnen 24 uur. In de urine werden hoeveelheden 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% tumorinfectatie van de lever en een milde leverinsufficiëntie (serumbilirubine < 1,2 mg/dl) was het farmacokinetisch gedrag onveranderd. Er was geen significant verschil ten opzichte van patiënten met normale lever- en nierfuncties met betrekking tot de C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, verdelingsvolume en klaring. AUC en de totale lichaamsklaring van bendamustine correleren omgekeerd evenredig met serumbilirubine.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een creatinineklaring >10 ml/min waaronder ook dialyse-afhankelijke patiënten, werd geen significant verschil gezien ten opzichte van patiënten met normale lever- en nierfuncties met betrekking tot C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, verdelingsvolume en klaring.

Oudere patiënten

In farmacokinetische studies zijn patiënten tot 84 jaar opgenomen. Een hogere leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van bendamustine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende bijwerkingen niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus gelijk aan de klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie bij klinisch gebruik:

Bij histologisch onderzoek bij honden werden macroscopisch zichtbare hyperemie van de mucosa en bloedingen van het maag-darmkanaal waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden uitgebreide veranderingen van het lymfatisch weefsel waargenomen die aanwijzingen vormen voor immunosuppressie en tubulaire veranderingen van de nieren en testes, 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 langetermijnstudies bij vrouwelijke muizen.

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

Ongeopend: 3 jaar.

Het poeder dient direct na opening van de injectieflacon te worden gereconstitueerd. Het gereconstitueerde concentraat dient direct verdund te worden met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.

Oplossing voor infusie

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

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient de oplossing direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartermijnen en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, dit mag normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C tenzij verdunning plaatsvindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I amberkleurige, glazen injectieflacons van 20 ml of 50 ml met chloorbutyl rubberen stop verzegeld met een groene of blauwe aluminium flip-off verzegeling.

20 ml injectieflacons bevatten 25 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 1, 5, 10 of 20 injectieflacons.

50 ml injectieflacons bevatten 100 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Wanneer met Bendamustine Fresenius Kabi gewerkt wordt, moet inhalatie, huidcontact of contact met slijmvliezen worden vermeden (draag handschoenen en beschermende kleding). Gecontamineerde lichaamsdelen dienen zorgvuldig 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 (laminare flow) 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 9mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie en dan toegediend middels intraveneuze infusie. Er dient een aseptische bereidingstechniek gebruikt te worden.

1. Reconstitutie

Reconstitueer elke 20 ml injectieflacon van Bendamustine Fresenius Kabi met 25 mg bendamustine hydrochloride in 10 ml water voor injectie door te schudden;

Reconstitueer elke 50 ml injectieflacon van Bendamustine Fresenius Kabi met 100 mg bendamustine hydrochloride in 40 ml water voor injectie door te schudden.

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

2. Verdunning

Verdun, zodra een heldere oplossing is verkregen (meestal na 5 tot 10 minuten), de totale aanbevolen dosis Bendamustine Fresenius Kabi direct met 9mg/ml (0,9%) NaCl-oplossing om een totaal eindvolume te verkrijgen van 500 ml.

Bendamustine Fresenius Kabi mag alleen met 9 mg/ml (0,9%) NaCl-oplossing verdund worden en niet met een andere oplossing voor injectie.

3. Toediening

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

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119787

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2017

Datum van verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 23 mei 2024.