

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 25 mg bendamustinehydrochloride.
Elke injectieflacon van 50 ml bevat 100 mg bendamustinehydrochloride.

Elke ml 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, gevriesdroogd 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 lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; om de 4 weken tot maximaal 6 keer.

Monotherapie voor indolente non-hodgkinlymfomen die niet reageren op rituximab

120 mg/m² lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; om de 3 weken en ten minste 6 keer.

Multipel myeloom

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

Leverinsufficiëntie

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).

Nierinsufficiëntie

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 zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens zijn onvoldoende om doseringsadvies te geven.

Ouderen

Er zijn geen aanwijzingen dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten op leeftijd (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 bloedplaatjeswaarden dalen naar respectievelijk < 3.000/microliter of < 75.000/microliter (zie rubriek 4.3).

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

De leukocyten- en bloedplaatjesnadir 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 (*Common Toxicity Criteria*) 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 het geven van borstvoeding;
- ernstige leverinsufficiëntie (serumbilirubine > 3,0 mg/dl);
- geelzucht;
- ernstige beenmergsuppressie en ernstige veranderingen in het bloedbeeld (leukocyten- en/of bloedplaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk < 3.000/microliter of < 75.000/microliter);
- grote operaties minder dan 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. Bij behandelingsgerelateerde myelosuppressie moeten leukocyten, bloedplaatjes, hemoglobine en neutrofielen ten minste wekelijks worden gecontroleerd. Voordat met de volgende behandelingscyclus wordt gestart, zijn de volgende parameters aanbevolen: leukocyten- 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 jiroveci* pneumonie (PJP), varicellazostervirus (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. De behandeling met bendamustinehydrochloride kan leiden tot langdurige lymfocytopenie (< 600/microliter) en een laag aantal CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200/microliter) gedurende ten minste 7 - 9 maanden na het einde van de behandeling. Lymfocytopenie en depletie van CD4-positieve T-cellen zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine gecombineerd wordt 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/microliter) moet profylaxe voor *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PJP) worden overwogen. Alle patiënten moeten gedurende de hele behandeling gecontroleerd worden op respiratoire tekenen en symptomen. Patiënten moeten het advies krijgen om nieuwe tekenen van infectie, waaronder koorts of respiratoire symptomen, tijdig te melden. In geval van tekenen van (opportunistische) infecties moet overwogen worden om de behandeling met bendamustinehydrochloride te staken.

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.

Reactivering van hepatitis B

Er zijn gevallen geweest van reactivering van hepatitis B bij patiënten die een chronische drager zijn van dit virus, nadat deze patiënten bendamustinehydrochloride kregen. Sommige gevallen resulteerden in acuut leverfalen of een dodelijke afloop. Patiënten moeten voor aanvang van de behandeling met bendamustinehydrochloride getest worden op HBV-infectie. Deskundigen in leverziekte en in de behandeling van hepatitis B moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt opgestart bij patiënten met een positieve hepatitis B-test (ook diegenen met actieve ziekte), en voor patiënten die tijdens de behandeling positief testen voor HBV-infectie. HBV-dragers die behandeling met bendamustinehydrochloride vereisen, moeten tijdens de behandeling en gedurende meerdere maanden

na het einde van de behandeling zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Er is melding gemaakt van een aantal huidreacties. Deze voorvallen betroffen huiduitslag, ernstige huidreacties en bulleus exantheem. Gevallen van Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en een reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), waarvan sommige met dodelijke afloop, zijn gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride. Patiënten moeten door de voorschrijver worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze reacties en moeten de instructie krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer deze symptomen optreden. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere middelen tegen kanker werd gegeven, waardoor het precieze verband onzeker is. Als huidreacties optreden, kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen naarmate de behandeling wordt voortgezet. Als huidreacties progressief verlopen, moet Bendamustine Baxter worden uitgesteld of gestaakt. Voor ernstige huidreacties waarbij een vermoedelijk verband bestaat met bendamustinehydrochloride moet de behandeling worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met een hartaandoening moet tijdens de behandeling met bendamustinehydrochloride de kaliumconcentratie in het bloed zorgvuldig worden gecontroleerd en moeten kaliumsupplementen worden gegeven als $K^+ < 3,5$ mEq/l is, en moeten er tevens ECG-metingen worden verricht.

Er zijn gevallen van myocardinfarct en hartfalen met fatale afloop gemeld bij de behandeling met bendamustinehydrochloride.

Patiënten met een gelijktijdige hartaandoening of een voorgeschiedenis ervan moeten nauwgezet worden geobserveerd.

Misselijkheid en braken

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

Tumorlysisyndroom

Bij patiënten in klinische studies is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld tijdens behandeling met bendamustinehydrochloride. Dit syndroom treedt doorgaans binnen 48 uur na de eerste dosis Bendamustine Baxter op en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Voorafgaand aan de behandeling moeten preventieve maatregelen, zoals adequate hydratatie en zorgvuldige controle van de bloedchemie, met name kalium- en urinezuurwaarden, en het gebruik van hypo-uremische middelen (allopurinol en rasburicase) worden overwogen. Er zijn enkele gevallen van Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxie

In klinische studies 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. Na de eerste behandelingscyclus moet bij patiënten geïnformeerd worden naar symptomen die op infusiereacties wijzen. 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 de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen kind verwekken tijdens en tot 6 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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen in-vivo-studie naar interacties uitgevoerd.

Wanneer bendamustinehydrochloride met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van bendamustinehydrochloride 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 bendamustinehydrochloride vergroten.

De combinatie van bendamustinehydrochloride met ciclosporine 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 speelt het 1A2-iso-enzym van cytochroom P450 (CYP) een rol (zie rubriek 5.2). Daarom kan er een interactie optreden met CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine, ciprofloxacin, aciclovir of cimetidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van bendamustinehydrochloride bij zwangere vrouwen. In niet-klinische studies was bendamustinehydrochloride embryo-/foetolethaal, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3).

Bendamustinehydrochloride mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is. De moeder moet worden ingelicht over het risico voor de foetus. Als behandeling met bendamustinehydrochloride 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/metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bendamustine Baxter is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Bendamustine Baxter.

Vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken zowel vóór als tijdens de behandeling met bendamustinehydrochloride.

Mannen die met bendamustinehydrochloride worden behandeld, krijgen het advies om geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling. 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 bendamustinehydrochloride.

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

Bendamustinehydrochloride heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ataxie, perifere neuropathie en slaperigheid zijn gemeld tijdens de behandeling met bendamustinehydrochloride (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 afkomstig zijn van klinische studies met bendamustinehydrochloride. De bijwerkingen hieronder zijn ingedeeld volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten die met bendamustinehydrochloride zijn behandeld

<u>Systeem/ orgaanklasse</u>	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Zeer zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAS, incl. opportunistische infectie (bijv. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonie	Sepsis	Pneumonie primair atypisch	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en polypen)		Tumorlysis-syndroom	Myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytopenie NAS, trombocytopenie, lymfopenie	Hemorragie, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheid NAS		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie	Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia, duizeligheid		Somnolentie, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholinerg syndroom, neurologische aandoeningen, ataxie, encefalitis	
Hartaandoeningen		Cardiale disfunctie, zoals hartkloppingen, angina pectoris, aritmie	Pericard-effusie, myocardinfarct, hartfalen		Tachycardie	Atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Acuut circulatoir falen	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonale disfunctie			Longfibrose	Pneumonitis, pulmonale alveolaire hemorragie
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, braken	Diarree, constipatie, stomatitis			Hemorragische oesofagitis, gastro-intestinale bloeding	
Lever- en galaandoeningen						Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia, huidaandoeningen NAS, urticaria		Erytheem, dermatitis, pruritus, maculopapulaire rash, hyperhidrose		Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Nier- en urinewegaandoeningen						Renaal falen

Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Amenorroe			Infertiliteit	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Slijmvliesontsteking, vermoeidheid, pyrexie	Pijn, koude rillingen, dehydratie, anorexie			Meerdere organen falen	
Onderzoeken	Hemoglobine verlaagd, creatinine verhoogd, ureum verhoogd	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, bilirubine verhoogd, hypokaliëmie				

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is melding gemaakt van enkele gevallen van necrose na accidentele extravasculaire toediening, evenals van toxische epidermale necrolyse, tumorlysisyndroom en anafylaxie.

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

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 nationale meldsysteem 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 verdraagbare dosis (*maximum tolerated dose*, 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 vervolgstudie 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 (bloedplaatjes, 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, stikstofmosterdanalogen, ATC-code: L01AA09

Bendamustinehydrochloride is een alkylarend antitumoragens 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*-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 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 studie waarin bendamustine vergeleken werd met chloorambucil. In de prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde studie werden 319 eerder onbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie in 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, hebben 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 bedraagt 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-studies.

In de centrale prospectieve, multicentrische, open hoofdstudie 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 vertoonden geen respons of 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 andere prospectieve, multicentrische, open studie 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 vertoonden geen respons of progressie binnen 6 maanden of ze hadden een ongewenste reactie gekregen bij een eerdere behandeling met rituximab. De patiënten kregen mediaan 3 eerdere kuren chemotherapie of biologische therapie. 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 prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, open studie werden 131 patiënten met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III) opgenomen. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met behandeling met melfalan en prednison (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. 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, hebben 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 bedraagt 14 maanden met BP en 9 maanden met MP. De duur van de remissie bedraagt 18 maanden met BP en 12 maanden met MP. Er is 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 lichaamsoppervlak 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 speelt het 1A2-iso-enzym van cytochroom P450 (CYP) een rol. 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 lichaamsoppervlak 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.

Leverinsufficiëntie

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.

Nierinsufficiëntie

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.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet zijn waargenomen in klinische studies, maar wel. Echter bij dieren bij blootstellingsniveaus overeenkomstig met klinische blootstellingsniveaus die mogelijks klinisch relevant zijn waren als volgt:

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 dierstudies is gebleken dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.

Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel *in vivo* als *in vitro* mutageen. In langdurige studie 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

36 maanden.

Het poeder moet onmiddellijk na opening van de injectieflacon worden gereconstitueerd.

Het gereconstitueerde concentraat moet onmiddellijk worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Oplossing voor infusie

Na reconstitutie en verdunning is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 3,5 uur bij 25 °C/60% RH en 2 dagen bij 2 °C - 8 °C in VIAFLO-zakken vervaardigd van polypropyleen, polyamide en polyethyleen.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en –condities tijdens en voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de reconstitutie/verdunning (etc.) heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Injectieflacons in amberkleurig type I-glas van 20 ml of 50 ml met een donkergrijze bromobutylrubber stop en een aluminium 'flip-off'-dop.

De injectieflacons van 20 ml bevatten 25 mg bendamustinehydrochloride en zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 5, 10 en 20 injectieflacons.

De injectieflacons van 50 ml bevatten 100 mg bendamustinehydrochloride en zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 1 en 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij het hanteren van bendamustinehydrochloride dient inademing, huidcontact of contact met de slijmvliezen te 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 veiligheidswerkkasten (met laminaire luchtstroom) te werken, met voor vloeistof ondoordringbare, absorberende wegwerfolie. Cytostatica dienen niet te worden gehanteerd door zwanger personeel.

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

1. Reconstitutie

- Reconstitueer elke injectieflacon van Bendamustine Baxter met 25 mg bendamustinehydrochloride in 10 ml water voor injectie door te schudden;
- Reconstitueer elke injectieflacon van Bendamustine Baxter met 100 mg bendamustinehydrochloride 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 er een heldere oplossing is verkregen (doorgaans na 5 - 10 minuten) de totale aanbevolen dosis van Bendamustine Baxter onmiddellijk verdunnen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie tot een eindvolume van ongeveer 500 ml.

Bendamustine Baxter moet worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en mag niet worden verdund met andere injectievloeistoffen.

3. Toediening

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

De injectieflacons zijn uitsluitend voor éénmalig 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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

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

RVG 121963

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 april 2019.

Datum van laatste verlenging: 25 februari 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 31 juli 2023.