

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bendamustine HCl Aqvida 100 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met 0,5 ml bevat bendamustinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 50 mg bendamustinehydrochloride.

Eén injectieflacon met 1,0 ml bevat bendamustinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg bendamustinehydrochloride.

Eén injectieflacon met 2,0 ml bevat bendamustinehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg bendamustinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot gele oplossing. De pH van de oplossing ligt tussen de 2,5 en 4,5 en de osmolaliteit ligt tussen de 230 en 330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eerstelijnsbehandeling 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 behandelingschema.

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 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 voor minimaal 6 keer.

Multipel myeloom

120 - 150 mg/m² lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2, 60 mg/m² lichaamsoppervlak prednison i.v. of oraal op dag 1 en 4; om de 4 weken voor minimaal 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 aanbevolen bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (serumbilirubine 1,2-3,0 mg/dl).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (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. Ervaring bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is beperkt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bendamustinehydrochloride bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De op dit moment beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een aanbeveling te doen voor de dosering.

Oudere patiënten

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

Wijze van toediening

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

De infusie dient toegediend te worden onder supervisie van een arts die gekwalificeerd is en ervaring heeft met 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 de leukocyt- en/of bloedplaatjeswaarden zijn gedaald naar respectievelijk < 3000/microliter of < 75.000/microliter (zie rubriek 4.3).

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

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

In geval van niet-hematologische toxiciteit, moeten dosisverlagingen worden gebaseerd op de ernstigste CTCAE-graad (common terminology criteria for adverse events) van de voorafgaande cyclus. Een dosisverlaging van 50% wordt aanbevolen bij graad 3 toxiciteit. Een onderbreking van de behandeling wordt aangeraden bij een toxiciteit van graad 4.

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

Voor instructies over de verdunning en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Tijdens de 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 leukopenie
Vaccinatie tegen gele koorts

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Patiënten die behandeld worden met bendamustinehydrochloride kunnen last krijgen van myelosuppressie. In geval van behandelingsgerelateerde myelosuppressie moeten de leukocyten, bloedplaatjes, hemoglobine en neutrofielen minimaal eenmaal per week worden gecontroleerd. 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); 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. Behandeling met bendamustinehydrochloride kan langdurige lymfocytopenie (< 600/microliter) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) (< 200/microliter) veroorzaken voor ten minste 7-9 maanden na afloop van de behandeling. Lymfocytopenie en CD4-positieve T-cel-depletie zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfopenie en lage aantallen 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 een Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen. Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op respiratoire klachten en symptomen gedurende de behandeling. Patiënten moeten worden geadviseerd om nieuwe tekenen van infectie, waaronder koorts of respiratoire symptomen, direct te melden. Stoppen met bendamustinehydrochloride moet worden overwogen als 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.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronische dragers van dit virus zijn, is opgetreden nadat deze patiënten bendamustinehydrochloride ontvingen. Sommige gevallen leidden tot acuut leverfalen of een fatale afloop. Voorafgaand aan de behandeling met bendamustinehydrochloride moeten patiënten worden getest op HBV-infectie. Experts in leverziekten en in de behandeling van hepatitis B moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart bij patiënten met een positieve

hepatitis B-test (inclusief die met actieve ziekte) en bij patiënten die positief testen voor HBV-infectie tijdens de behandeling. Dragere van HBV voor wie behandeling met bendamustinehydrochloride noodzakelijk is, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie tijdens de behandeling en gedurende een aantal maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Er is een aantal huidreacties gemeld. Deze voorvallen betroffen huiduitslag, hevige huidreacties en blaarvormend exantheem. Gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), en geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), waarvan sommige fataal, zijn gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride. Patiënten moeten door hun voorschrijvers worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze reacties en moeten worden geïnstrueerd direct medische hulp te zoeken wanneer ze deze symptomen ontwikkelen. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen werd gegeven, waardoor het precieze verband onzeker is. Als er huidreacties optreden kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen gedurende de behandeling. Als de huidreacties progressief verlopen, dient de behandeling met bendamustinehydrochloride te worden onderbroken of gestaakt. Als er een vermoedelijk verband bestaat tussen ernstige huidreacties en bendamustinehydrochloride, dient de behandeling te worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Gedurende de behandeling met bendamustinehydrochloride moet de concentratie kalium in het bloed nauwlettend gecontroleerd worden en moeten er kaliumsupplementen worden gegeven als de kaliumwaarden <3,5 mEq/l liggen, en moeten ECG-metingen worden verricht. Fatale gevallen van myocardinfarct en hartfalen zijn gemeld met bendamustinehydrochloride-behandeling. Patiënten met hartaandoeningen of met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen moeten nauwlettend 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) in verband met Bendamustine-behandeling gerapporteerd bij patiënten. Het treedt doorgaans binnen 48 uur na de eerste dosis Bendamustine 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 urinezuurwaarden, en het gebruik van hyperurikemische middelen (allopurinol en rasburicase) dienen te worden overwogen voorafgaand aan de behandeling. Er zijn een paar gevallen van Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxie

Infusioreacties op bendamustinehydrochloride traden vaak op in klinische studies. De symptomen zijn meestal mild en omvatten koorts, koude rillingen, pruritus en huiduitslag. In zeldzame gevallen zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties opgetreden. Patiënten dienen te worden gevraagd naar symptomen die wijzen op infusioreacties na hun eerste behandelingscyclus. Maatregelen om ernstige reacties te voorkomen, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden, dienen te worden overwogen bij opeenvolgende cycli van patiënten die eerder infusioreacties 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 tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Zij moeten advies inwinnen over het

conserveren van sperma voorafgaand aan 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 corticosteroiden hebben geen duidelijk voordeel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen in-vivo interactiestudies uitgevoerd.

Wanneer Bendamustinehydrochloride met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van Bendamustinehydrochloride en/of de andere toegediende geneesmiddelen op het beenmerg worden versterkt. Elke behandeling die de conditie (performance status) van de patiënt vermindert of de beenmergfunctie aantast, kan de toxiciteit van bendamustinehydrochloride vergroten.

Combinatie van bendamustinehydrochloride met cyclosporine of tacrolimus kan leiden tot overmatige immunosuppressie met 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 verminderde afweer 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 of cimetidine.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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). Bendamustinehydrochloride mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is. De moeder dient te worden geïnformeerd over het risico voor de foetus. Als behandeling met Bendamustinehydrochloride strikt noodzakelijk is tijdens de zwangerschap 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 nauwlettend gecontroleerd te worden. De mogelijkheid van genetische counseling dient overwogen te worden.

Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken, zowel voor als tijdens de behandeling met Bendamustinehydrochloride.

Mannen die met Bendamustinehydrochloride worden behandeld, wordt aangeraden om geen kinderen te verwekken tijdens en tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Er dient advies te worden ingewonnen over het conserveren van sperma voorafgaand aan de behandeling vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid door de behandeling met Bendamustinehydrochloride.

Borstvoeding

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

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

Bendamustine heeft 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 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), gastrointestinale symptomen (misselijkheid, braken).

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

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeervaa $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Zeervelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAO* incl. opportunistische infectie (zoals Herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		Pneumocystis jirovecii-pneumonie	Sepsis	Atypische primaire pneumonie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlyssyndroom	Myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie NAO*, trombocytopenie lymfopenie	Hemorragie, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoelighed NAO*		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie	Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insomnia Duizeligheid		Somnolentie, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholinergisch syndroom, neurologische aandoeningen, ataxie, encefalitis	

MedDRA-systeem/orgaanklasse	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)
Hartaandoeningen		Cardiale dysfunctie, zoals palpitaties, angina pectoris, aritmie	Pericardeffusie, myocardinfarct, hartfalen		Tachycardie	Atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie		Acuut circulatoir falen	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumafdoeningen		Pulmonale dysfunctie			Pulmonale fibrose	Pneumonitis, pulmonale alveolaire hemorragie
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Diarree, obstipatie, stomatitis			Hemorragische oesofagitis, gastro-intestinale hemorragie	
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Alopecia, huidaandoeningen NAO*, urticaria		Erytheem, dermatitis, pruritus, maculopapuleuze huiduitslag, hyperhidrose		Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe			Onvruchtbaarheid	
Lever- en gelaandoeningen						Leverfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ontsteking van de slijmvliezen, vermoeidheid, pyrexie	Pijn, koude rillingen, dehydratie, anorexie			Multiorgaanfalen	
Onderzoeken	Hemoglobine verlaging, creatinine verhoging, ureum verhoging	ASAT verhoging, ALAT verhoging, alkalische fosfatase				

MedDRA-systeem/orgaanklasse	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)
		verhoging, bilirubine verhoging, hypokaliëmie				
Nier- en urinewegaandoeningen						Nierfalen

NAO = niet anderszins omschreven
 (*=combinatietherapie met rituximab);

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn alleenstaande gevallen van necrose gerapporteerd na accidentele extravasculaire toediening en tumorlysisyndroom, 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 zich enkele jaren na beëindiging van chemotherapie ontwikkelen.

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 het toedienen van een 30 minuten durende infusie van Bendamustinehydrochloride eenmaal in de 3 weken, was de maximaal getolereerde dosering 280 mg/m^2 . Cardiale voorvallen van CTCAE-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 Bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2 iedere 3 weken, bleek de maximaal getolereerde dosering 180 mg/m^2 te zijn. 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 (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 geringe mate dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Bendamustinehydrochloride is een alkylarend anti-tumorigens 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 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 anders was dan dat van andere alkylerende middelen. De werkzame stof vertoonde geen of zeer lage kruisresistentie in humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen, wat ten minste voor een deel te wijten is aan een 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-label studie waarin bendamustine vergeleken werd met chloorambucil. In de prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde studie werden 319 niet eerder behandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie stadium Binet B of C opgenomen die behandeling nodig hadden. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride 100 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met behandeling met chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. Patiënten kregen allopurinol toegediend om tumorlyssyndroom te voorkomen.

Patiënten met BEN hebben een significant langere mediane progressievrije overleving dan patiënten met CLB-behandeling (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 CLB-behandeling ($p < 0,0001$). Bij de evaluatie van de veiligheid werden in beide behandelingsarmen 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 vanwege 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, studie werden 100 patiënten met indolente B-cel non-hodgkinlymfomen, die niet reageerden op rituximab mono- of combinatiechemotherapie, behandeld met BEN als monotherapie. De patiënten hadden mediaan 3 eerdere kuren chemotherapie of biologische therapie gekregen. Het mediane aantal eerdere kuren met rituximab was 2. De patiënten hadden geen respons 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, gepland voor ten minste 6 cycli. De behandelingsduur hing af van de respons (6 cycli gepland). 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 doorgaans goed verdragen wanneer het in deze doseringen en in dit schema werd toegediend.

De indicatie is verder ondersteund door een andere prospectieve, multicentrische open studiemet 77 patiënten. De patiëntenpopulatie was heterogener en omvatte indolente of getransformeerde B-cel non-hodgkinlymfomen die niet reageerden op een mono- of combinatiebehandeling met rituximab. De patiënten hadden geen respons of progressie vertoond binnen 6 maanden na de behandeling met rituximab of hadden niet goed gereageerd op eerdere rituximab-behandelingen. Patiënten hadden een mediaan aantal van 3 voorafgaande kuren chemotherapie of biologische therapie gehad. Het mediane aantal eerdere kuren met rituximab was 2. Het totale responspercentage 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). De verdraagbaarheid was in beide armen in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van de verschillende geneesmiddelen, 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 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 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 therapiefalen 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 behandelingsarmen in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van de verschillende 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 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 klaringroute van bendamustine is de hydrolyse van monohydroxy- en dihydroxybendamustine. Bij de vorming van N-desmethylbendamustine en gammahydroxybendamustine door metabolisme in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2-enzym betrokken. Bij een andere belangrijke route van bendamustinemetabolisme is conjugatie met glutathion betrokken.

In vitro zorgt bendamustine niet voor remming van CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 of CYP 3A4.

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 werden hoeveelheden uitgescheiden in de volgorde: monohydroxybendamustine > bendamustine > dihydroxybendamustine > geoxideerde metaboliet > N-demethylbendamustine. In de gal worden voornamelijk polaire metabolieten weggevoerd.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met 30-70% tumorinfectatie van de lever en een milde leverinsufficiëntie (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, $T_{1/2\beta}$, verdelingsvolume en klaring. AUC en de totale lichaamsklaring van bendamustine correleren omgekeerd evenredig met serumbilirubine.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met creatinineklaring >10 ml/min inclusief dialyse-afhankelijke patiënten, werd geen significant verschil waargenomen met patiënten met een normale lever- en nierfunctie voor wat betreft C_{max} , T_{max} , AUC, $T_{1/2\beta}$, verdelingsvolume en klaring.

Ouderen

In farmacokinetische studies waren patiënten tot 84 jaar opgenomen. 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 bij blootstellingen vergelijkbaar met die van klinische studies

Bij histologisch onderzoek bij honden werden macroscopisch zichtbare hyperemie van de mucosa en bloedingen in 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 testis, alsook atrofische, necrotische veranderingen van het prostaatepitheel.

Uit dierstudies bleek dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.

Bendamustine induceert aberraties van de chromosomen en is zowel in-vivo als in-vitro mutageen. Bendamustine was carcinogeen in langetermijnstudies bij vrouwtjesmuizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N,N-Dimethylacetamide
Sucrose
L-Cysteïne hydrochloridemonohydraat (E920)
Water voor injectie

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

Vóór verdunning:
2 jaar

Na verdunning:
Fysicochemische stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 3,5 uur bij 25 °C/60% relatieve vochtigheid en 2 dagen bij 2 °C – 8 °C in polyvinylchloride zakken.

Uit microbiologisch oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van 2 ml vervaardigd van amberkleurig type I-glas met chlorobutylrubberen stop en een aluminium flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte:

Injectieflacons met 0,5 ml (50 mg), 1,0 ml (100 mg) en 2,0 ml (200 mg) Bendamustine HCl Aqvida, geleverd in verpakkingen van 1 en 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De concentratie van Bendamustine HCl Aqvida 100 mg/ ml concentraat voor oplossing voor infusie is anders dan die van andere producten die Bendamustine bevatten. Het moet vóór gebruik worden verdund.

Hantering

Bij bereiding en vernietiging van de infusieoplossing moeten de normale veiligheidsmaatregelen voor cytostatica in acht worden genomen. Het werken met de oplossing voor infusie moet in een zuurkast plaatsvinden en er moeten beschermende jassen en handschoenen worden gedragen. Als er geen zuurkast voorhanden is, dient de uitrusting te worden uitgebreid met een masker en veiligheidsbrillen.

Bij het hanteren van Bendamustine HCl Aqvida moet inhalatie, contact met de huid en contact met de slijmvliezen 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 wegwerpfolie. Zwanger personeel dient geen cytostatica te bereiden. Als er sprake is van blijvende irritatie, moet een arts worden geraadpleegd. Als er oplossing op de huid wordt gemorst, spoel dan grondig met water.

Instructies voor verdunning

De enige goedgekeurde verdunner voor verdunning van Bendamustine HCl Aqvida is natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel). De zak voor de verdunning is gemaakt van een polyvinylchloride (PL 146 Plastic).

1. Gebruik een aseptische bereidingsmethode voor de toediening van Bendamustine HCl Aqvida.
2. De totale hoeveelheid van Bendamustine HCl Aqvida die nodig is voor een individuele patiënt moet worden verdund met steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, zonder conserveermiddel, en een uiteindelijk volume van ongeveer 500 ml opleveren, met een concentratie tussen de 0,3 mg/ml en 0,6 mg/ml. De verdunde oplossing is een heldere, kleurloze tot gele oplossing.

Bereiding van de infusieoplossing

Als de injectieflacons gekoeld worden bewaard, zorg dan dat het benodigde aantal dozen van Bendamustine HCl Aqvida gedurende de 5 minuten voorafgaand aan gebruik beneden de 25°C staat. Het kan zijn dat er meer dan één injectieflacon Bendamustine HCl Aqvida nodig is om de benodigde dosis voor de patiënt te verkrijgen (zie Tabel 1).

Trek de benodigde hoeveelheid Bendamustine HCl Aqvida aseptisch op uit de flacon met een gekalibreerde injectiespuit.

Het benodigde volume van Bendamustine HCl Aqvida moet worden geïnjecteerd in een infuuszak met 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie om uiteindelijk een volume op te leveren van 500 ml. Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide infusieoplossing of de intraveneuze-infuusset.

Meng de infuuszak met de hand door middel van een schommelende beweging. Al het ongebruikte geneesmiddel dat overblijft in de injectieflacon dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet Bendamustine HCl Aqvida oplossing voorafgaand aan de toediening visueel geïnspecteerd worden op vaste deeltjes en verkleuring. Niet toedienen als er vaste deeltjes te zien zijn.

De details staan hieronder in tabel 1 voor de totale dosis en het benodigde volume voor het typische lichaamsoppervlak en het aantal benodigde injectieflacons.

Tabel 1: Voorbeeldberekeningen voor patiënten die de aanbevolen dosering krijgen van 100 mg/m² - 150 mg/m² bendamustine voor lichaamsoppervlak variërend van 1.6 m² tot 2 m².

Voor chronische lymfatische leukemie:

Typische lichaamsoppervlak (M ²)	Totale dosis = lichaamsoppervlak patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis		Totale volume om te verdunnen tot 500 ml [100 mg/ml]	Aantal benodigde injectieflacons
	Monotherapie voor chronische lymfatische leukemie: 100 mg/m ²			
	mg	ml		
1,6	160	1,6	1 injectieflacon van 200 mg	
1,7	170	1,7	1 injectieflacon van 200 mg	
1,8	180	1,8	1 injectieflacon van 200 mg	
1,9	190	1,9	1 injectieflacon van 200 mg	
2	200	2	1 injectieflacon van 200 mg	

Voor indolente non-hodgkinlymfomen die niet reageren op rituximab:

Typische lichaamsoppervlak (M ²)	Totale dosis = lichaamsoppervlak patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis		Totale volume om te verdunnen tot 500 ml [100 mg/ml]	Aantal benodigde injectieflacons
	Monotherapie voor indolente non-hodgkinlymfomen die niet reageren op rituximab: 120mg/m ²			
	mg	ml		
1,6	192	1,9	1 injectieflacon van 200 mg	
1,7	204	2,0	1 injectieflacon van 200 mg	
1,8	216	2,2	1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg	
1,9	228	2,3	1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg	
2	240	2,4	1 injectieflacon van	

			200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg
--	--	--	---

Voor multipel myeloom:

Typische lichaamsoppervlak (M ²)	Totale dosis = lichaamsoppervlak patiënt vermenigvuldigd met aanbevolen dosis	Totale volume om te verdunnen tot 500 ml [100 mg/ml])	Aantal benodigde injectieflacons
	Multipel myeloom: 120-150 mg/ m ² mg		
1,6	192-240	1,9-2,4	1 injectieflacon van 200 mg - 1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg
1,7	204-255	2,0-2,5	1 injectieflacon van 200 mg - 1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg
1,8	216-270	2,2-2,7	1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg - 1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 100 mg
1,9	228-285	2,3-2,9	1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg - 1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 100 mg
2	240-300	2,4-3,0	1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 50 mg - 1 injectieflacon van 200 mg + 1 injectieflacon van 100 mg

Toediening:

De benodigde oplossing wordt toegediend door middel van trage intraveneuze infusie gedurende 30-60 minuten.

De injectieflacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Omdat er geen antimicrobieel conserveermiddel is toegevoegd, moet de verdunning onder volledig aseptische omstandigheden plaatsvinden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Een onbedoelde injectie in weefsel buiten de bloedvaten (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 corticosteroiden hebben geen duidelijk voordeel (zie rubriek 4.4).

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

AqVida GmbH,
Kaiser-Wilhelm Strasse 89,
20355 Hamburg,
Germany

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

RVG 122280

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1, 4.4 en 7: 17 maart 2021