SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat bendamustinehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 25 mg bendamustinehydrochloride.
Elke flacon van 4 ml bevat bendamustinehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 100 mg bendamustinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
Heldere, kleurloze tot gele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie voor chronische lymfatische leukemie
100 mg/m^2 lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; iedere 4 weken, tot 6 keer.

Monotherapie voor indolente non-Hodgkin-lymfomen die niet reageren op rituximab
120 mg/ m^2 lichaamsoppervlak bendamustinehydrochloride op dag 1 en 2; iedere 3 weken, tenminste 6 keer.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van bendamustinehydrochloride bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.
De momenteel beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een aanbeveling over de dosering te kunnen geven.

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

Wijze van toediening

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

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

Een slechte beenmergfunctie is gerelateerd aan een toename van door chemotherapie geïnduceerde hematologische toxiciteit. De behandeling dient niet te worden gestart als leukocyt- en/of plaatjeswaarden zijn gedaald naar respectievelijk < 3000/µl of < 75.000/µl (zie rubriek 4.3).

De behandeling dient te worden gestaakt of uitgesteld indien de leukocyt- en/of plaatjeswaarden dalen naar respectievelijk < 3000/µl of < 75.000/µl. Behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytwaarden zijn gestegen tot > 4000/ µl en de plaatjeswaarden tot > 100.000/ 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 een toxiciteit van CTC-graad 3. Een onderbreking van de behandeling wordt aangeraden bij een toxiciteit van CTC graad 4.

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

Voor instructies over 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 leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 3,0 mg/dl)
- Geelzucht

- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt- en/of plaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk < 3000/µl of < 75.000/µl).
- Grote operaties binnen 30 dagen voor aanvang van de behandeling
- Infecties, vooral met leukopenie
- Inenting tegen gele koorts

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie
Patiënten die met bendamustinehydrochloride worden behandeld, kunnen myelosuppressie krijgen. In het geval van therapie-gerelateerde myelosuppressie dienen leukocyten, bloedplaatjes, hemoglobine en neutrofielen ten minste wekelijks gecontroleerd te worden. Voorafgaand aan het begin van de volgende cyclus van de behandeling worden de volgende parameters aanbevolen: leukocyt- en/of plaatjeswaarden van respectievelijk > 4.000/µl of > 100.000/µl.

Infecties
Er zijn ernstige en fatale infecties opgetreden bij bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals pneumocystis jiroveci pneumonia (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/µl) en lage CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) aantallen (< 200/µl) veroorzaken voor ten minste 7-9 maanden na afloop van de behandeling. Lymfocytopenie en CD4-positieve T-cel depletie zijn meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfocytopenie en lage CD4-positieve T-cellen aantallen na een behandeling met bendamustinehydrochloride zijn vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In het geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen (< 200/ µl) moet een Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen.
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.

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

Huidreacties
Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betroffen huiduitslag, hevige huidreacties en blaarvormend exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), en DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen), sommige fataal, gemeld bij het gebruik van bendamustinehydrochloride. Patiënten moeten door hun voorschrijver worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van deze huidreacties en moeten worden geïnstrueerd direct medische hulp te

zoeken wanneer ze deze symptomen ontwikkelen. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustinehydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen gegeven werd, waardoor het precieze verband onzeker is. Als huidreacties optreden kunnen deze progressief zijn en in ernst toenemen bij voortgezette behandeling. Als huidreacties progressief verlopen, dient bendamustine te worden onderbroken of gestaakt. Als 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 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 gemeld 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.

Tumorlysesyndroom
In klinische studies is tumorlysesyndroom (TLS) in verband met bendamustine-behandeling gerapporteerd bij patiënten. Het treedt binnen 48 uur na de eerste dosis bendamustine op en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen zoals een adequate hydratie, strikte controle van de bloedwaarden, met name de kalium- en ureumzuurwaarden, 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.

Anafylaxie
Infusiereacties op bendamustinehydrochloride zijn vaak opgetreden tijdens klinische studies. De symptomen zijn meestal mild en omvatten koorts, rillingen, pruritus en rash. In zeldzame gevallen zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties opgetreden. Patiënten dient te worden gevraagd naar symptomen die wijzen op infusiereacties na de eerste behandelingscyclus. Maatregelen om ernstige reacties te voorkomen, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroïden, dienen te worden overwogen bij opeenvolgende cycli van patiënten die eerder infusiereacties hebben gehad.
Patiënten die een allergische reactie van graad 3 of hoger ontwikkelden, werden doorgaans niet opnieuw blootgesteld.

Vruchtbaarheid
Bendamustinehydrochloride is teratogeen en mutageen.
Vrouwen dienen niet zwanger te worden gedurende de behandeling. Mannelijke patiënten 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.

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.

Verdunning
Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór gebruik op de juiste manier worden verdund. De concentratie bendamustine in Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat

voor oplossing voor infusie verschilt van die in andere bendamustineproducten (zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor verdunning).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in-vivo* 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, ciprofloxacine, acyclovir en cimetidine.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van bendamustine bij zwangere vrouwen. In preklinische studies was bendamustinehydrochloride embyro-/foetolethaal, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3). Bendamustine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het strikt noodzakelijk is.

De moeder dient te worden geïnformeerd over het risico voor de foetus. Als behandeling met bendamustine strikt noodzakelijk is of als de zwangerschap tijdens de behandeling optreedt, dient de patiënt te worden geïnformeerd over de risico's voor het ongeboren kind en dient zij strikt gecontroleerd te worden. De mogelijkheid voor een genetisch consult dient te worden overwogen.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling en gedurende minstens 6 maanden na de laatste dosis. Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten het advies krijgen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met bendamustine en gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid
Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen treffen, zowel voor als tijdens de behandeling met bendamustine.

Mannen die met bendamustine worden behandeld, worden aangeraden advies in te winnen over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

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

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

Bendamustine Accord heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Ataxie, perifere neuropathie en sufheid werden gerapporteerd tijdens behandeling met Bendamustine Accord (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om risicovolle activiteiten zoals autorijden en het gebruik van machines te vermijden als zij last hebben van deze symptomen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAO Waaronder opportunistische infecties (herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		Pneumo-cystis jiroveci pneumonie	Sepsis	Atypische primaire pneumonie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecifi-ceerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlyse-syndroom	Myelo-dysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Leukopenie NAO, trombocytopenie, lymfopenie	Bloedingen, anemie, neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuun-systeemaan-doeningen		Over-gevoeligheid NAO		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie	Anafylactische shock	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid, duizeligheid		Slaperigheid, afonie	Dysgeusie, paresthesie, perifere sensorische neuropathie, anticholi-nergisch syndroom, neurologische aandoeningen, ataxie,	

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)
					encefalitis	
Hartaan-doeningen		Cardiale dysfunctie zoals palpitaties, angina pectoris, aritmie	Pericardiale effusie, myocard-infarct, hartfalen		Tachycardie	Voorkamerfibrillatie
Bloedvataan-doeningen		Hypotensie, hypertensie		Acute circulatoire insufficiëntie	Flebitis	
Ademha-lingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonale dysfunctie			Longfibrose	Pneumonitis, alveolaire bloeding
Maagdarm-stelselaan-doeningen	Misselijkheid, braken	Diarree, obstipatie, stomatitis			Hemorragische oesofagitis, gastro-intestinale bloeding	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Haaruitval, huidaan-doeningen NAO, Urticaria		Erytheem, dermatitis, pruritus, maculo-papulaire rash, hyperhidrosis		Syndroom van Stevens-Johnsons, toxische epidermale necrolyse (TEN), DRESS-syndroom (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen)*
Voortplan-tingsstelsel- en borstaan-doeningen		Amenorroe			Onvrucht-baarheid	
Nier- en urinewegaandoeningen						Nierfalen, Nefrogene diabetes insipidus
Lever- en gal-aandoeningen						Leverfalen
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Ontsteking van de slijmvliezen, vermoeidheid, koorts	Pijn, rillingen, dehydratie, anorexie			Multi-orgaanfalen	

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)
Onderzoeken	Hemoglobine verlaagd, creatinine verhoogd, ureum verhoogd	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, bilirubine verhoogd, hypokaliëmie				

NAO= Niet anderszins omschreven

(* = Combinatiebehandeling met rituximab)

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

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

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

4.9 Overdosering

Na het toedienen van een 30 minuten durende infusie van bendamustine eenmaal per 3 weken, was de maximaal getolereerde dosering (MTD) 280 mg/m^2. 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 MTD gevonden van 180 mg/m^2. De dosisbeperkende toxiciteit was een trombocytopenie van graad 4. Cardiale toxiciteit was niet dosisbeperkend in dit schema.

Tegenmaatregelen
Er is geen specifiek antidotum. Beenmergtransplantatie en transfusies (plaatjes, geconcentreerde erytrocyten) kunnen worden gedaan 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 stoffen
ATC-code: L01AA09

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

Bendamustinehydrochloride vertoonde in humane tumorcellijnen een werkingsprofiel dat verschillend was van andere alkylerende middelen. Het actieve bestanddeel vertoonde geen of zeer lage kruisresistentie in humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen, dat ten minste gedeeltelijk werd veroorzaakt door relatief persistente DNA-interactie. Daarnaast is in klinische studies aangetoond dat er geen volledige kruisresistentie bestaat tussen bendamustine en anthracyclines, alkylerende middelen of rituximab. Het aantal beoordeelde patiënten is echter klein.

Chronische lymfatische leukemie

De indicatie voor gebruik bij chronische lymfatische leukemie wordt ondersteund door een enkelvoudige open-labelstudie waarbij bendamustine vergeleken wordt met chloorambucil. In de prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde open studie zijn 319 niet-voorbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie stadium Binet B of C ingesloten die behandeling nodig hadden. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride 100 mg/m^2 i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. Patiënten werden behandeld met allopurinol om tumorlysesyndroom te voorkomen.
Patiënten behandeld met BEN hebben een significant langere mediane progressie-vrije overleving dan patiënten met behandeling CLB (21,5 versus 8,3 maanden, $p < 0,0001$ bij de laatste follow-up). De totale overleving was niet statistisch significant verschillend (mediaan niet gehaald). De mediane duur van de remissie is 19 maanden met BEN en 6 maanden met behandeling CLB ($p < 0,0001$). Bij de evaluatie van de veiligheid werden in beide armen geen onverwachte bijwerkingen gevonden, zowel qua aard als frequentie. De dosering van BEN werd bij 34% van de patiënten verlaagd. Behandeling met BEN werd bij 3,9% van de patiënten gestaakt wegens allergische reacties.

Indolente non-Hodgkin-lymfomen

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

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

Multipel myeloom

In een prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde, open studie zijn 131 patiënten ingesloten met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III). De

eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met een behandeling met melfalan en prednison (MP). De verdraagbaarheid was in beide armen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van de verschillende producten, met significant meer dosisverlagingen in de BP arm. De dosering was 150 mg/m^2 bendamustinehydrochloride i.v. op dag 1 en 2 of 15 mg/m^2 melfalan i.v. op dag 1, beide gegeven in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en was gemiddeld 6,8 in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP-groep.
Patiënten met de BP-behandeling vertonen een significante langere mediane progressie-vrije overleving dan patiënten met MP (15 [95% BI 12-21] versus 12 [95% BI 10-14] maanden, p = 0,0566). De mediane tijd tot het falen van de behandeling is 14 maanden met BP en 9 maanden met de MP-behandeling. De duur van de remissie is 18 maanden met BP en 12 maanden met de MP-behandeling. Het verschil in algehele overleving is niet significant verschillend (35 maanden BP versus 33 maanden MP). De verdraagbaarheid was in beide armen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van de verschillende producten, met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie
De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2ß}$) na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m^2 lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 28,2 minuten.
Na toediening van 30 minuten i.v. infuus was het centrale verdelingsvolume 19,3 l. Onder steady-state omstandigheden na een i.v. bolusinjectie was het verdelingsvolume 15,8 – 20,5 l.
Meer dan 95% van de stof wordt aan plasma-eiwitten gebonden (vooral albumine).

Biotransformatie
Een belangrijke klaringsroute van bendamustine is de hydrolyse van monohydroxy- en dihydroxybendamustine. Bij de vorming van N-desmethyl-bendamustine en gamma-hydroxy-bendamustine in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2-iso-enzym betrokken. Een andere belangrijke klaringsroute van bendamustine is conjugatie met glutathion.
In vitro zorgt bendamustine niet voor remming van CYP 1A4, CYP2C9/10, CYP 2D6, CYP2E1 en CYP3A4.

Eliminatie
De gemiddelde totale klaring na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m^2 lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine binnen 24 uur. In de urine werd in volgorde uitgescheiden monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > geoxideerde metaboliet > N-demethyl bendamustine. In de gal worden voornamelijk polaire metabolieten uitgescheiden.

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij histologisch onderzoek bij honden werden macroscopisch zichtbare hyperemie van de mucosa en bloedingen van de darm waargenomen. Bij microscopisch onderzoek werden uitgebreide veranderingen van het lymfatisch weefsel waargenomen die aanwijzingen vormen voor immunosuppressie en tubulaire veranderingen van de nieren en testis, alsook atrofische en necrotische veranderingen van het prostaatepitheel.
Dierstudies toonden aan dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.
Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel *in-vivo* als *in-vitro* mutageen. Bendamustine was carcinogeen in lange-termijnstudies bij vrouwtjesmuizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (E321)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening van de flacon
De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit is aangetoond voor 28 dagen bij 2-8°C. Na opening kan het product maximaal 28 dagen bij 2-8 °C worden bewaard.

Oplossing voor infusie
Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 3,5 uur bij 25 ºC en 2 dagen bij 2 - 8 ºC in polyethyleen zakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing direct te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om het risico op vervuiling van de multidosis-flacon tijdens het opzuigen van elke dosis tot een minimum te beperken. Schrijf op het etiket van de flacon de datum en tijd waarop de eerste dosis werd opgezogen. Vul de oplossing niet bij met water voor injecties of andere oplosmiddelen en sla de multidosis-flacon vervolgens weer op volgens de aanbevolen bewaarcondities van 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flacons (volume van 6 ml) met chloorbutylrubberen stop en aluminium zegel met plastic flip-off dop. De flacons zijn omhuld met afdekfolie.

Elke flacon bevat 4 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Elke verpakking bevat 1 of 5 flacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij het hanteren van Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet inhalatie en contact met de huid en 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 cytotoxica te bereiden.

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

1. Verdunning
Zuig het benodigde volume voor de vereiste dosis Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie aseptisch op uit de flacon. Verdun de aanbevolen dosis Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met 0,9% (9 mg/ml) NaCl-oplossing voor injectie om een totaal eindvolume te krijgen van 500 ml.

Houd er bij de verdunning van het product rekening mee dat de concentratie (25 mg/ml) bendamustine in Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie hoger is dan de gebruikelijke concentraten die worden verkregen na reconstitutie van geneesmiddelen die bendamustinepoeder bevatten.

Bendamustine Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag alleen met 0,9% NaCl verdund worden en niet met enige andere oplossing voor injectie.

Verdunning volgens de aanbevolen methodes levert een heldere, kleurloze tot gelige oplossing op die praktisch geen zichtbare deeltjes bevat.

Inspecteer het geneesmiddel vóór gebruik. Zichtbare deeltjes in de oplossing of verkleuring van de oplossing zijn tekenen van bederf. Als het product bedorven is, mag het niet worden gebruikt.

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

De flacons zijn voor multidosis gebruik.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,

Nederland

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

RVG 126621

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.6: 14 juni 2024