

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levact 2,5 mg/ml, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon bevat 25 mg bendamustinehydrochloride.

1 injectieflacon bevat 100 mg bendamustinehydrochloride.

1 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 microkristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie bij chronische lymfatische leukemie

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

Monotherapie bij indolente non-Hodgkin-lymfomen resistent voor rituximab
Bendamustinehydrochloride 120 mg/m² lichaamsoppervlak op dag 1 en 2; iedere 3 weken voor minstens 6 keer.

Multipel myeloom

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

Leverinsufficiëntie

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (serumbilirubine < 1,2 mg/dl). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (serumbilirubine 1,2 – 3,0 mg/dl) wordt een dosisverlaging van 30% aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (serumbilirubinewaarden van > 3,0 mg/dl) (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bendamustinehydrochloride bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Huidige 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 ook rubriek 5.2).

Wijze van toediening

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

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

Een slechte beenmergfunctie is gerelateerd aan een toename van door chemotherapie geïnduceerde hematologische toxiciteit.

De behandeling dient niet te worden gestart als leukocyt- en/of plaatjeswaarden zijn gedaald naar respectievelijk $< 3,000/\mu\text{l}$ of $< 75,000/\mu\text{l}$ (zie rubriek 4.3).

De behandeling dient te worden gestaakt of uitgesteld indien de leukocyt- en/of plaatjeswaarden dalen naar respectievelijk $< 3.000/\mu\text{l}$ or $< 75.000/\mu\text{l}$.

Behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytwaarden zijn gestegen tot $> 4.000/\mu\text{l}$ en de plaatjeswaarden tot $> 100.000/\mu\text{l}$.

De leukocyt- en plaatjesnadir wordt na 14 – 20 dagen bereikt met regeneratie na 3 tot 5 weken. Gedurende therapievrije intervallen wordt een strikte controle 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 instructie over reconstitutie van het geneesmiddel voor 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 de borstvoeding
- Ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubine $> 3,0$ mg/dl)
- Geelzucht
- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt-

en/of plaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk $< 3.000/\mu\text{l}$ of $< 75.000/\mu\text{l}$)

- Grote operaties binnen 30 dagen voor aanvang van de behandeling
- Infecties, vooral met leukocytopenie
- 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, plaatjes, 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 $> 4.000/\mu\text{l}$ of $> 100.000/\mu\text{l}$

Infecties

Ernstige en fatale infecties zijn opgetreden met bendamustinehydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonie) en opportunistische infecties zoals Pneumocystis jirovecii-pneumonie (PJP); varicella-zostervirus (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 ($< 600/\mu\text{l}$) en lage aantallen CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) ($< 200/\mu\text{l}$) 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 aantallen CD4-positieve T-cellen na een behandeling met bendamustinehydrochloride zijn vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In het geval van een laag aantal CD4-positieve T-cellen ($< 200/\mu\text{l}$) 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 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.

Hepatitis B reactivering

Hernieuwde activatie van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronische dragers zijn van dit virus, nadat deze patiënten bendamustinehydrochloride kregen. Sommige gevallen hebben geleid tot acuut leverfalen of hadden een fatale afloop. Patiënten moeten voor aanvang van de behandeling met bendamustinehydrochloride op HBV-infectie worden getest. Deskundigen op het gebied van leverziekten en de behandeling van hepatitis B moeten worden geraadpleegd voordat de behandeling wordt gestart: bij patiënten die voor aanvang van de behandeling positief op HBV testten (inclusief diegenen met actieve ziekte) en bij patiënten die gedurende de behandeling positief op HBV infectie testen. HBV-dragers voor wie behandeling met bendamustinehydrochloride vereist is, moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie tijdens de behandeling en gedurende enkele maanden na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Een aantal huidreacties zijn gerapporteerd. Deze voorvallen betreffen huiduitslag, hevige huidreacties en blaarvormend exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS-syndroom (geneesmiddelgeïnduceerde 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 gedurende de behandeling. Als huidreacties progressief verlopen, dient Levact 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 aandachtig 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.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom (TLS) geassocieerd met behandeling met Levact is gemeld bij patiënten in klinische studies. Het treedt gewoonlijk op binnen 48 uur na de eerste dosis Levact en kan, zonder interventie, leiden tot acuut nierfalen en overlijden. Preventieve maatregelen, zoals een adequate hydratatie, strikte controle van de bloedchemiewaarden, met name van kalium en urinezuur, en het gebruik van middelen die hyperurikemie tegengaan (allopurinol en rasburicase) dienen overwogen te worden voorafgaand aan de behandeling. Er zijn enkele gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld wanneer bendamustine en allopurinol gelijktijdig werden toegediend.

Anafylaxie

Infusioreacties 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 infusioreacties na de eerste behandelingscyclus. Maatregelen om ernstige reacties te voorkomen, zoals antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden, dienen te worden overwogen bij opeenvolgende cycli van patiënten die eerder infusioreacties hebben gehad.

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

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.

Anticonceptie

Bendamustinehydrochloride is teratogeen en mutageen.

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

Extravasatie

Een extravasale injectie dient direct gestopt te worden. De naald dient te worden verwijderd na een korte aspiratie. Daarna moet het aangedane gebied worden gekoeld. De arm moet worden opgetild. Aanvullende behandelingen zoals het gebruik van corticosteroïden hebben geen duidelijk voordeel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in-vivo* interactiestudies uitgevoerd.

Als Levact met myelosuppressieve middelen wordt gecombineerd, kan het effect van Levact 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 Levact vergoten.

Combinatie van Levact met cyclosporine of tacrolimus kan leiden tot excessieve 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 vanwege hun onderliggende ziekte al immunosuppressief zijn.

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

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Vruchtbaarheid

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen treffen, zowel voor als tijdens de behandeling met Levact. Mannen die met Levact worden behandeld, wordt aangeraden tot 6 maanden na de behandeling geen kind te verwekken. Er dient advies te worden gevraagd over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid.

Borstvoeding:

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

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

Levact heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is ataxie, perifere neuropathie en sufheid gemeld tijdens behandeling met Levact (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).

De onderstaande tabel geeft de gegevens weer die met bendamustinehydrochloride zijn verzameld.

MedDRA systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak >1/10	Vaak >1/100, <1/10	Soms >1/1000 tot <1/100	Zelden ≥ 10, 000 tot <1/1, 000	Zeer zelden <1/10, 000	Onbekend (kan niet met de beschikbare data worden vastgesteld)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties NAS* waaronder opportunistische infecties (bijv. Herpes Zoster, cytomegalovirus, hepatitis B)		Pneumocystis jirovecii-pneumonie	Sepsis	atypische primaire pneumonie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Tumorlysis syndroom	Myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie NAS*, Trombocytopenie, Lymfopenie	Bloedingen, Anemie, Neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse, beenmergfalen	
Immuun systeem aandoeningen		Overgevoeligheid NAS*		Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.	Anafylactische shock	
Zenuwstelsel aandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid, Duizeligheid		Sufheid, Afonie	Dysgeusie, Paresthesie, Perifere sensorische neuropathie, Anticholinergisch syndroom, Neurologische	

					aandoeningen, Ataxie, Encefalitis	
Hartaandoeningen:		Cardiale dysfunctie zoals palpities, angina pectoris, Aritmie	Pericardiale effusie, Myocardinfarct, Hartfalen		Tachycardie	Atriumfibrilleren
Bloedvataandoeningen:		Hypotensie, Hypertensie		Acute circulatoir falen	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonaire dysfunctie			Pulmonaire fibrose	Pneumonitis Alveolaire bloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Diarree, Constipatie, Stomatitis			Hemorragische oesofagitis, Gastrointestinale bloedingen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia, Huidaandoeningen NAS* Urticaria		Erytheem, Dermatitis, Pruritus, Macula of papula huiduitslag, Hyperhidrosis		Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse (TEN) DRESS-syndroom (geneesmiddelgeïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen)
Nier- en urinewegaandoeningen						nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorrhoea			onvruchtbaarheid	
Leveren galaandoeningen						Leverfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Mucosale ontsteking, vermoeidheid, koorts	Pijn, rillingen, dehydratie, anorexie			Multiorgaanfalen	
Onderzoek	Hemoglobine-afname, creatinine-toename, Urea-toename	AST-toename, ALT-toename, alkalische fosfatase-toename, bilirubine-toename, hypokaliëmie				

NAS = niet anders gespecificeerd

(* combinatietherapie met rituximab)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn enkele gevallen van necrose gemeld na accidentele extravasculaire toediening evenals tumorlyssyndroom 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 Levact eenmaal per 3 weken, was de maximaal getolereerde dosering (MTD) 280 mg/m².

Cardiale voorvallen van CTC-graad 2 die overeenkomstig waren met ischemische ecg-veranderingen, traden op en werden beschouwd als dosisbeperkend.

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

Maatregelen:

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

Bendamustinehydrochloride en de 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 alkylarend anti-tumoragens met unieke werking. Het antineoplastische en cytocidale effect van bendamustinehydrochloride is voornamelijk gebaseerd op cross-linking van enkele en dubbele DNA-strengen door middel van alkylatie. Hierdoor worden de DNA-matrixfuncties en DNA-synthese en -herstel verstoord.

Het anti-tumoreffect van bendamustinehydrochloride is aangetoond in verschillende *in-vitro* studies met verschillende humane tumorcellijnen (borstkanker, niet-kleincellig en kleincellig longcarcinoom, ovariumcarcinoom en verschillende leukemieën) en *in-vivo* in verschillende experimentele tumormodellen met tumoren bij de muis, rat en van humane oorsprong (melanoom, borstkanker, sarcoom, lymfoom, leukemie en kleincellig longcarcinoom).

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

Chronische lymfatische leukemie

De indicatie voor gebruik bij chronische lymfatische leukemie wordt ondersteund door een enkelvoudige open-labelstudie waarbij bendamustine vergeleken wordt met chloorambucil. In de prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde open studie zijn 319 niet-voorbehandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie stadium Binet B of C ingesloten die behandeling nodig hadden. De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride 100 mg/m² i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. Patiënten werden behandeld met allopurinol om tumorlyssyndroom 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 overall-overleving was niet statistisch significant verschillend (mediaan niet gehaald). De mediane duur van de remissie is 19 maanden met BEN en 6 maanden met behandeling CLB ($p < 0,0001$). Bij de evaluatie van de veiligheid werden in beide armen geen

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

Indolente non-Hodgkin-lymfomen

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

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

Multipel myeloom

In een prospectieve, multi-centrum, gerandomiseerde, open studie zijn 131 patiënten ingesloten met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III). De eerstelijnsbehandeling met bendamustinehydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met een behandeling met melfalan en prednison (MP). De verdraagbaarheid was in beide behandelarmen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van de

desbetreffende producten met significant meer dosisverlagingen in de BP arm. De dosering was 150 mg/m² bendamustinehydrochloride i.v. op dag 1 en 2 of 15 mg/m² melfalan i.v. op dag 1, beide gegeven in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en was gemiddeld 6,8 in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP-groep.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m² lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 28,2 minuten. Na toediening van 30 minuten i.v. infuus was het centrale verdelingsvolume 19,3 L. Onder steady-state omstandigheden na een i.v. bolusinjectie was het verdelingsvolume 15,8 – 20,5 l. Meer dan 95% van de stof wordt aan plasma-eiwitten gebonden (vooral albumine).

Biotransformatie

Een belangrijke klaringroute van bendamustine is de hydrolyse van monohydroxy- en dihydroxybendamustine. Bij de vorming van N-desmethylbendamustine en gamma-hydroxy-bendamustine in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2-iso-enzym betrokken. Een andere belangrijke klaringroute 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/m² lichaamsoppervlak bij 12 patiënten was 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de urine binnen 24 uur. In de urine

werd in volgorde uitgescheiden monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > geoxideerde metaboliet > N-demethyl bendamustine. In de gal worden voornamelijk polaire metabolieten uitgescheiden.

Leverfunctiestoornissen

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

Nierfunctiestoornissen

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

Oudere patiënten

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 hyperaemia 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 prostaatepithel. Dierstudies toonden aan dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is. Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel *in-vivo* als *in-vitro* mutageen. Bendamustine was carcinogeen in lange-termijnstudies bij vrouwtjesmuizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het poeder dient direct na opening te worden gereconstitueerd.

Het gereconstitueerde concentraat dient direct verdund te worden met 0,9% natriumchlorideoplossing.

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 tot 8 °C in polyethyleen zakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient de oplossing direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, zijn de bewaartermijn en -condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde of verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I bruin glazen injectieflacons van 25/26 ml of 60 ml met rubberen stop en een aluminium flip-off dop.

Injectieflacons van 25/26 ml bevatten 25 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 5, 10 of 20 injectieflacons.

Injectieflacons van 60 ml bevatten 100 mg bendamustinehydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

1) Reconstitutie

Reconstitueer iedere injectieflacon van Levact met 25 mg bendamustinehydrochloride in 10 ml water voor injectie door te schudden;

Reconstitueer iedere injectieflacon van Levact met 100 mg bendamustinehydrochloride in 40 ml water voor injectie door te schudden.

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

2) Oplossing

Verdun, zodra een heldere oplossing is verkregen (meestal na 5 tot 10 minuten), de totale aanbevolen dosis Levact direct met 0,9% NaCl-oplossing om een totaal eindvolume te krijgen van 500 ml. Levact mag alleen met 0,9% NaCl verdund worden en niet met enige andere oplossing voor injectie.

3) Toediening

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

De injectieflacons zijn enkel voor eenmalig gebruik.

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

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

Astellas Pharma GmbH

Ridlerstraße 57

80339 München

Duitsland

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

Levact 2,5 mg/ml : RVG 109342

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

Verlening van de vergunning: 1 juli 2011

Hernieuwing van de vergunning: 6 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 21 december 2020.