

## 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

Eén injectieflacon bevat 25 mg bendamustine hydrochloride.

Eén injectieflacon bevat 100 mg bendamustine hydrochloride.

1 ml van het concentraat bevat 2,5 mg bendamustine hydrochloride 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

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

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

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Monotherapie voor chronische lymfatische leukemie

100 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bendamustine hydrochloride op dag 1 en 2; iedere 4 weken tot 6 keer.

Monotherapie voor indolente non-hodgkinlymfomen die niet reageren op rituximab

120 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bendamustine hydrochloride op dag 1 en 2; iedere 3 weken voor minstens 6 keer.

Multipel myeloom

120 – 150 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bendamustine hydrochloride op dag 1 en 2, 60 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte prednison i.v. of per os op dag 1 tot 4; iedere 4 weken voor minstens 3 keer.

#### Leverfunctiestoornissen

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 (serumbilirubinewaarden van > 3,0 mg/dl) (zie rubriek 4.3).

#### Nierfunctiestoornissen

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 Levact bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens zijn onvoldoende om doseringsadvies te geven.

#### 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 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 dalen tot respectievelijk < 3.000/ $\mu$ L of < 75.000/ $\mu$ L (zie rubriek 4.3).

De behandeling dient te worden gestaakt of uitgesteld indien de leukocyten- en/of plaatjeswaarden dalen tot respectievelijk < 3.000/ $\mu$ L of < 75.000/ $\mu$ L. De behandeling kan worden voortgezet nadat de leukocytenwaarden gestegen zijn tot > 4.000/ $\mu$ L en de plaatjeswaarden tot > 100.000/ $\mu$ L.

De leukocyten- en plaatjesnadir wordt na 14 – 20 dagen bereikt met regeneratie na 3 tot 5 weken. Gedurende therapievrije intervallen wordt een strikte monitoring van het bloedbeeld aangeraden (zie rubriek 4.4).

In het geval van niet-hematologische toxiciteit, moeten dosisverlagingen worden gebaseerd op de ernstigste CTC-graad van de voorafgaande cyclus. Een dosisverlaging van 50% wordt aangeraden bij toxiciteit CTC graad 3. Een onderbreking van de behandeling wordt aangeraden bij toxiciteit CTC graad 4.

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

Voor bereidings- en toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de stoffen in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gedurende borstvoeding
- Ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubine > 3,0 mg/dl)

- Geelzucht
- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt- en/of plaatjeswaarden dalen 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 bendamustine hydrochloride 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 bloedplaatjeswaarden van respectievelijk  $> 4.000/\mu\text{l}$  of  $> 100.000/\mu\text{l}$ .

##### Infecties

Er zijn ernstige en fatale infecties opgetreden bij bendamustine hydrochloride, waaronder bacteriële (sepsis, pneumonia) 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. Een behandeling met bendamustine hydrochloride kan langdurige lymfocytopenie ( $< 500/\mu\text{l}$ ) en lage telling van CD4-positieve T-cellen (T-helpercellen) ( $< 200/\mu\text{l}$ ) veroorzaken ten minste 7-9 maanden na het voltooiën van de behandeling. Lymfocytopenie en CD4-positieve T-celdepletie is meer uitgesproken wanneer bendamustine wordt gecombineerd met rituximab. Patiënten met lymfopenie en een lage CD4-positieve T-cellen telling zijn na een behandeling met bendamustine hydrochloride vatbaarder voor (opportunistische) infecties. In geval van lage CD4-positieve T-celtellingen ( $< 200 / \mu\text{l}$ ) moet Pneumocystis jirovecii pneumonie (PJP) profylaxe worden overwogen. Alle patiënten dienen gedurende de volledige behandeling gecontroleerd te worden op respiratoire tekenen en symptomen. Het staken van de bendamustine hydrochloride behandeling dient overwogen te worden bij tekenen van (opportunistische) infecties.

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 bendamustine hydrochloride 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 bendamustine hydrochloride 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. Draggers van HBV die een behandeling met bendamustine hydrochloride 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, ernstige huidreacties en bulleus exantheem. Er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en medicatiereactie met eosinofilie en systemische

symptomen (DRESS), sommige fataal, gemeld bij het gebruik van bendamustine hydrochloride. Patiënten moeten worden geadviseerd over de verschijnselen en symptomen van deze reacties door hun voorschrijvers en moet worden verteld onmiddellijk medische hulp te zoeken als ze deze symptomen ontwikkelen. Sommige voorvallen traden op wanneer bendamustine hydrochloride in combinatie met andere antikankermiddelen gegeven werd, zodat 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 bendamustine hydrochloride, dient de behandeling te worden gestaakt.

#### Hartaandoening

Gedurende de behandeling met bendamustine hydrochloride moet de concentratie kalium in het bloed van patiënten met hartaandoeningen aandachtig gecontroleerd worden en moet een kaliumsupplement gegeven worden als  $K^+ < 3,5$  mEq/l en moeten ECG-metingen worden verricht.

Fatale gevallen van myocardinfarct en hartfalen werden gerapporteerd met bendamustine hydrochloride. Patiënten met een hartaandoening of een verleden van hartaandoeningen moeten van nabij worden gevolgd.

#### Misselijkheid, braken

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

#### Tumorlysisyndroom

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

#### Anafylaxis

Infusiereacties op bendamustine hydrochloride zijn vaak opgetreden tijdens klinische studies. De symptomen zijn meestal mild en omvatten koorts, koude rillingen, pruritus en rash. In zeldzame gevallen zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties opgetreden. Patiënten dienen 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 bij patiënten die eerder infusiereacties hebben gehad. Patiënten die een allergie-achtige reactie 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

Bendamustine hydrochloride 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 dienen advies te vragen over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling met bendamustine hydrochloride vanwege mogelijke irreversibele infertiliteit.

#### Extravasatie

Een extravasale injectie dient direct gestopt te worden. De naald dient te worden verwijderd na een korte aspiratie. Daarna moet het aangedane weefselgebied 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.

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 'performance status' van de patiënt vermindert of de beenmergfunctie aantast, kan de toxiciteit van Levact vergroten.

De 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 iso-enzym betrokken (zie rubriek 5.2). Daarom kan er mogelijk een interactie optreden met CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine, ciprofloxacin, acyclovir en cimetidine.

#### Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is 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 niet-klinische studies was bendamustine hydrochloride embryo-/foetolethaal, teratogeen en genotoxisch (zie rubriek 5.3). Levact dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is. De moeder dient te worden geïnformeerd over het risico voor de foetus. Als behandeling met Levact absoluut noodzakelijk is tijdens de zwangerschap of als een zwangerschap tijdens de behandeling optreedt, dient de patiënt te worden geïnformeerd over de risico's voor het ongeboren kind en zorgvuldig gecontroleerd te worden. De mogelijkheid van een genetisch consult dient te worden overwogen.

##### Vruchtbaarheid

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptieve maatregelen treffen zowel voor als tijdens de behandeling met Levact.

Mannen die met Levact worden behandeld, wordt aangeraden tijdens en tot 6 maanden na afloop van 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 infertiliteit door de behandeling met Levact.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of bendamustine in de moedermelk overgaat. Levact is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Levact.

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

Levact heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ataxie, perifere neuropathie en sufheid werden gerapporteerd tijdens behandeling met Levact (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om risicovolle activiteiten zoals voertuigen besturen en het gebruik van machines te vermijden als zij last hebben van deze symptomen.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

De onderstaande tabel geeft de gegevens weer die met bendamustine hydrochloride zijn verzameld:

MedDRA systeem/orgaan klasse	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)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie NAS* waaronder opportunistische infecties (bijv. herpes zoster, cytomegalo virus, hepatitis B)		Pneumocystis jiroveci pneumonia	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, Lymphopenie	Bloedingen, Anemie, Neutropenie	Pancytopenie	Beenmergfalen	Hemolyse	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid NAS*		Anafylactische reactie, Anafylactoïde reactie.	Anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	Insomnia, duizeligheid		Slaperigheid, Afonie	Dysgeusie, Paresthesie, Perifere sensorische neuropathie, Anticholinergisch	

					syndroom, Neurologische aandoeningen, Ataxie, Encefalitis	
Hartaandoeningen		Cardiale dysfunctie zoals palpitaties, angina pectoris, Arrhythmia	Pericardiale effusie, Myocardinfarct, Hartfalen		Tachycardie	Voorkamerfibrillatie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, Hypertensie		Acuut circulatoir falen	Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Pulmonaire dysfunctie			Pulmonaire fibrose	Pneumonitis, Pulmonaire alveolaire bloeding
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, Braken	Diarree, Constipatie, Stomatitis			Hemorragische oesofagitis, Gastro-intestinale bloedingen	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia, Huid-aandoeningen NAS*, Urticaria		Erytheem, Dermatitis, Pruritus, Maculopapuleuze uitslag, Hyperhidrosis		syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (TEN), Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Amenorrhoea			Infertiliteit	
Lever- en galaandoeningen						leverinsufficiëntie
Nier- en urinewegaandoeningen						Nierfalen, Nefrogene diabetes insipidus (NDI)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Mucosale ontstekingen, Vermoeidheid, Pyrexie	Pijn, Kouderillingen, Dehydratie, Anorexie			Multi-orgaanfalen	
Onderzoeken	Hemoglobinafname,	AST toename, ALT toename,				

	Creatinine toename, Ureum toename	Alkalische fosfatase toename, Bilirubine toename, Hypokaliëmie				
--	--	---	--	--	--	--

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

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Er zijn enkele gevallen van necrose gerapporteerd na accidentele extravasculaire toediening, evenals tumorlysisyndroom en anafylaxie.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Na het aanwenden van een 30 minuten durende infusie van Levact eenmaal per 3 weken, was de maximaal verdraagbare dosis (MTD) 280 mg/m<sup>2</sup>. 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 vastgesteld van 180 mg/m<sup>2</sup>. De dosisbeperkende toxiciteit was graad 4 trombocytopenie. Cardiale toxiciteit was niet dosisbeperkend in dit schema.

#### Maatregelen

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

Bendamustine hydrochloride en de metaboliëten zijn in kleine mate dialyseerbaar.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Bendamustine hydrochloride is een alkylarend antitumoragens met een unieke werking. Het antineoplastische en cytocidale effect van bendamustine hydrochloride 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 antitumoreffect van bendamustine hydrochloride 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 muizen, ratten en van humane oorsprong (melanoom, borstkanker, sarcoom, lymfoom, leukemie en kleincellig longcarcinoom). Bendamustine hydrochloride vertoonde in humane tumorcellijnen een verschillend werkingsprofiel dan dat van andere alkylerende middelen. Het actieve bestanddeel vertoonde geen of een zeer lage kruisresistentie bij humane tumorcellijnen met verschillende resistentiemechanismen, wat ten minste gedeeltelijk werd veroorzaakt door relatief persistente DNA-interactie. Aanvullend is in klinische studies aangetoond dat er geen volledige kruisresistentie bestaat tussen bendamustine en antracycline, 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 waarbij bendamustine vergeleken wordt met chloorambucil. In de prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde studie werden 319 niet eerder behandelde patiënten met chronische lymfatische leukemie stadium Binet B of C die behandeling nodig hadden, opgenomen. De eerstelijnsbehandeling met bendamustine hydrochloride 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1 en 2 (BEN) werd vergeleken met een chloorambucil 0,8 mg/kg op dag 1 en 15 (CLB) gedurende 6 cycli in beide armen. De patiënten werden behandeld met allopurinol om tumorlyssyndroom te voorkomen.

Patiënten behandeld met BEN hebben een significant langere mediane progressievrije overleving dan patiënten met behandeling CLB (21,5 versus 8,3 maanden,  $p < 0,0001$  bij de laatste 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 in beide armen werden geen onverwachte bijwerkingen gevonden, zowel qua aard als frequentie. De dosering van BEN werd bij 34% van de patiënten verlaagd. De behandeling met BEN werd bij 3,9% van de patiënten gestaakt wegens allergische reacties.

#### Indolente non-hodgkinlymfomen

De indicatie voor indolente non-hodgkinlymfomen is gebaseerd op twee niet-gecontroleerde fase II studies.

In de belangrijkste prospectieve, multicentrische, open studie werden 100 patiënten met indolente B-cel non-hodgkinlymfomen, die niet reageerden op rituximab mono- of combinatietherapie, behandeld met BEN als monotherapie. De patiënten waren voorheen met gemiddeld 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab-bevattende kuren dat zij voorheen hadden gekregen, was 2. De patiënten hadden geen respons of progressie vertoond binnen 6 maanden na de behandeling met rituximab. De dosering BEN was 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1 en 2 en dit gedurende ten minste 6 cycli. De behandelingsduur was afhankelijk van de respons (6 geplande cycli). De totale respons was 75%, inclusief 17% complete respons (CR en CRu) en 58% partiële respons, zoals beoordeeld door een onafhankelijk beoordelingscomité.

De mediane duur van de remissie was 40 weken. BEN werd in het algemeen goed verdragen wanneer het bij deze dosering en in dit schema werd toegediend.

De indicatie is verder gebaseerd op een andere prospectieve, multicentrische open studie met 77 patiënten. De patiëntenpopulatie was meer heterogeen en omvatte ook indolente of getransformeerde B-cel non-hodgkinlymfomen die niet reageerden op mono- of combinatietherapie met rituximab. De patiënten hadden binnen de 6 maanden geen respons of progressie vertoond of hadden een nadelige reactie op eerdere behandelingen met rituximab. De patiënten waren voorheen met gemiddeld 3 kuren chemotherapie of biologische therapie behandeld. Het mediane aantal rituximab-bevattende kuren die zij voorheen hadden gekregen, was 2. De totale respons was 76% met een mediane responsduur van 5 maanden (29 weken [95% BI 22,1; 43,1]).

### Multipel myeloom

In een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, open studie werden 131 patiënten opgenomen met gevorderd multipel myeloom (Durie-Salmon stadium II met progressie of stadium III). De eerstelijnsbehandeling met bendamustine hydrochloride in combinatie met prednison (BP) werd vergeleken met een behandeling met melfalan en prednison (MP). Verdraagzaamheid in beide behandelingsarmen was in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van de respectieve geneesmiddelen met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm. De dosis die werd toegediend was 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. bendamustine hydrochloride op dag 1 en 2 of 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. melfalan op dag 1, beide in combinatie met prednison. De duur van de behandeling was afhankelijk van de respons en was gemiddeld 6,8 cycli in de BP-groep en 8,7 cycli in de MP groep.

Patiënten met de BP-behandeling hebben een langere mediane progressievrije overleving dan patiënten met MP (15 [95% BI 12-21] versus 12 [95% BI 10-14] maanden) (p=0,0566). De mediane tijd tot het falen van de behandeling is 14 maanden met BP en 9 maanden met de MP-behandeling. De duur van de remissie is 18 maanden met BP en 12 maanden met de MP-behandeling. Het verschil in totale overleving is niet significant verschillend (35 maanden BP versus 33 maanden MP). De tolerantie was in beide armen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van deze geneesmiddelen, met significant meer dosisverlagingen in de BP-arm.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

De eliminatiehalfwaardetijd ( $T_{1/2\beta}$ ) na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte 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 tot monohydroxy- en dihydroxy bendamustine. Bij de vorming van N-desmethyl-bendamustine en gamma-hydroxy-bendamustine in de lever is het cytochroom P450 (CYP) 1A2 iso-enzym betrokken. Een andere belangrijke klaringsroute van bendamustine is conjugatie met glutathion.

In vitro remt bendamustine CYP 1A4, CYP2C9/10, CYP 2D6, CYP2E1 en CYP3A4 niet.

### Eliminatie

De gemiddelde totale klaring na 30 minuten i.v. infusie van 120 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte bij 12 patiënten was 639,4 ml/minuut. Ongeveer 20% van de toegediende dosis werd aangetroffen in de urine binnen 24 uur. In de urine 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 werd geen significant verschil gezien ten opzichte van patiënten met normale lever- en nierfuncties voor wat betreft de  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $T_{1/2\beta}$ , verdeelingsvolume en klaring. AUC en de totale lichaamsklaring van bendamustine correleren omgekeerd evenredig met het serumbilirubine.

#### Nierfunctiestoornissen

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

#### Oudere patiënten

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Dierstudies toonden aan dat bendamustine embryotoxisch en teratogeen is.

Bendamustine induceert chromosoomaberraties en is zowel in vivo als in vitro mutageen.

Bendamustine was carcinogeen in langetermijnstudies bij vrouwelijke muizen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in 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 bewaartermijnen 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 geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I bruine, 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 bendamustine hydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 5, 10 of 20 flacons.

Injectieflacons van 60 ml bevatten 100 mg bendamustine hydrochloride en zijn beschikbaar in verpakkingen met 5 flacons.

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 en beschermende kleding!). Gecontamineerde lichaamsdelen dienen zorgvuldig te worden afgespoeld met water en zeep, de ogen dienen te worden gespoeld met fysiologische zoutoplossing. Het wordt aangeraden om, indien mogelijk, in speciale werkkasten (laminaire flow) te werken met voor vloeistof ondoordringbare, absorberende wegwerfolie. Zwanger personeel dient geen cytostatica te bereiden.

Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet gereconstitueerd worden met water voor injectie, verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie en dan toegediend middels intraveneuze infusie. Er dient een aseptische bereidingstechniek gebruikt te worden.

##### **1. Reconstitutie**

Reconstitueer elke flacon van Levact met 25 mg bendamustine hydrochloride in 10 ml water voor injectie door te schudden;

Reconstitueer elke flacon van Levact met 100 mg bendamustine hydrochloride in 40 ml water voor injectie door te schudden.

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

##### **2. Verdunning**

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 verkrijgen van 500 ml.

Levact mag alleen met 0,9% NaCl-oplossing verdund worden en niet met een andere oplossing voor injectie.

Toediening

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

De flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wenen  
Oostenrijk

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

Levact 2,5 mg/ml (25 mg): BE376013

Levact 2,5 mg/ml (100 mg): BE376022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2010

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

April 2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024.