

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 25 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydroklorid monohydrat).
Ett hetteglass inneholder 100 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydroklorid monohydrat).

1 ml av konsentratet inneholder 2,5 mg bendamustinhydroklorid (som bendamustinhydroklorid monohydrat) når det er rekonstituert i henhold til pkt. 6.6.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt, mikrokrySTALLinsk pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C) hos pasienter hvor kombinasjonsbehandling med fludarabin ikke er egnet.

Ved indolent non-Hodgkins lymfom som monoterapi hos pasienter som har progrediert under eller innen 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime med rituksimab.

Førstelinjebehandling av myelomatose (Durie-Salmon stadium II med progresjon eller stadium III) i kombinasjon med prednison hos pasienter over 65 år, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, og som har klinisk nevropati ved diagnosetidspunktet som utelukker bruk av behandling som inneholder thalidomid eller bortezomib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Monoterapi ved kronisk lymfatisk leukemi

100 mg/m² kroppsoverflate bendamustinhydroklorid dag 1 og 2, hver 4. uke, opptil 6 ganger.

Monoterapi ved indolent non-Hodgkins lymfom, som er refraktær overfor rituksimab

120 mg/m² kroppsoverflate bendamustinhydroklorid dag 1 og 2, hver 3. uke, minst 6 ganger.

Myelomatose

120-150 mg/m² kroppsoverflate bendamustinhydroklorid dag 1 og 2, 60 mg/m² kroppsoverflate prednison i.v. eller oralt dag 1 til 4, hver 4. uke, minst 3 ganger.

Nedsatt leverfunksjon

Ut ifra farmakokinetiske data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin < 1,2 mg/dl). En dosereduksjon på 30 % anbefales hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin 1,2–3,0 mg/dl).

Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubinverdier på > 3,0 mg/dl) (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ut ifra farmakokinetiske data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med kreatininclearance > 10 ml/min. Erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bendamustinhydroklorid hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Nåværende tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig for å kunne gi en doseringsanbefaling.

Eldre pasienter

Det er ingen bevis for at dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs infusjon over 30–60 minutter (se pkt. 6.6).

Infusjon skal administreres under veiledning av en kvalifisert og erfaren lege innen bruk av kjemoterapeutiske substanser.

Svekket benmargsfunksjon er relatert til økt kjemoterapiindusert hematologisk toksisitet. Behandling bør ikke startes dersom leukocyt- og/eller blodplateverdier har gått ned til henholdsvis <3000/mikrol eller <75 000/mikrol (se pkt. 4.3).

Behandlingen bør avsluttes eller forsinkes dersom leukocyt og/eller blodplateverdier har falt til henholdsvis <3000/mikrol eller <75 000/mikrol. Behandlingen kan fortsette etter at leukocytverdien har økt til > 4000/mikrol og blodplateverdien til > 100 000/mikrol.

Leukocyt- og blodplate-nadir nås etter 14-20 dager med regenerering etter 3-5 uker. Under behandlingsfrie intervaller anbefales streng overvåking av blodtallet (se pkt. 4.4).

Ved ikke-hematologisk toksisitet må dosereduksjoner baseres på de verste CTC-gradene i den foregående syklusen. En 50 % dosereduksjon anbefales i tilfelle CTC-grad 3 toksisitet. Seponering av behandling anbefales i tilfelle CTC-grad 4 toksisitet. Hvis en pasient krever en doseendring, må den individuelt beregnede reduserte dosen gis på dag 1 og 2 i den respektive behandlingssyklusen.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Under amming

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin > 3,0 mg/dl)

Gulsott

Alvorlig benmargssuppresjon og alvorlig endret blodbilde (leukocyt- og/eller trombocytverdier redusert til henholdsvis < 3000/mikrol eller < 75 000/mikrol)

Større kirurgiske inngrep mindre enn 30 dager før behandlingsstart

Infeksjoner, spesielt ved leukocytopeni

Gulfebervaksine

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargssuppresjon

Pasienter som behandles med bendamustinhydroklorid kan få benmargssuppresjon. Ved eventuell behandlingsrelatert benmargssuppresjon, må leukocytter, trombocytter, hemoglobin og nøytrofiler kontrolleres minst ukentlig. Før oppstart av neste behandlingssyklus anbefales følgende parametere: Leukocyt- og/eller trombocytverdier på henholdsvis $> 4000/\text{mikrol}$ eller $> 100\,000/\text{mikrol}$.

Infeksjoner

Alvorlige og fatale infeksjoner har forekommet med bendamustinhydroklorid, inkludert bakterielle (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infeksjoner som pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP), varicella zoster virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). Tilfeller av progredierende multifokal encefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert etter bruk av bendamustin hovedsakelig i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab. Behandling med bendamustinhydroklorid kan medføre langvarig lymfocytopeni ($< 600/\text{mikrol}$) og lavt antall CD4-positive T-celler (T-hjelperceller) ($< 200/\text{mikrol}$) i minst 7–9 måneder etter fullført behandling. Lymfocytopeni og tap av CD4-positive T-celler er mer uttalt når bendamustin kombineres med rituksimab.

Pasienter med lymfopeni og lavt antall CD4-positive T-celler etter behandling med bendamustinhydroklorid er mer utsatte for (opportunistiske) infeksjoner. Ved lavt antall CD4-positive T-celler ($< 200/\text{mikrol}$) bør pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP)-profylakse overveies. Alle pasienter bør overvåkes for luftveissymptomer under hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å umiddelbart rapportere nye tegn på infeksjon, inkludert feber eller luftveissymptomer. Seponering av bendamustinhydroklorid bør overveies ved tegn på (opportunistiske) infeksjoner.

Vurder PML i differensialdiagnosen av pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. Ved mistanke om PML bør det utføres egnede diagnostiske undersøkelser, og behandlingen bør seponeres til PML er utelukket.

Hepatitt B-reaktivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av dette viruset har forekommet etter at disse pasientene har fått bendamustinhydroklorid. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fatalt utfall. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med bendamustinhydroklorid. Eksperter på leversykdommer og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positive hepatitt B-prøver (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon under behandlingen. Bærere av HBV som trenger behandling med bendamustinhydroklorid bør følges opp nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under hele behandlingen og i flere måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.8).

Hudreaksjoner

Et antall hudreaksjoner er rapportert. Disse har omfattet utslett, alvorlige hudreaksjoner og bulløst eksantem. Tilfeller av Stevens–Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), noen fatale, har vært rapportert ved bruk av bendamustinhydroklorid. Legen bør informere pasientene om tegn og symptomer på disse reaksjonene og be dem oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis de utvikler disse symptomene. Noen inntraff når bendamustinhydroklorid ble gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, slik at den presise sammenhengen er uklar. Når hudreaksjoner oppstår kan de være progressive og øke i alvorlighetsgrad ved videre behandling. Dersom hudreaksjoner er progressive bør Bendamustine Accord avbrytes eller seponeres. Ved alvorlige hudreaksjoner med mistenkt sammenheng med bendamustinhydroklorid bør behandlingen seponeres.

Ikke-melanom hudkreft

I kliniske studier er en økt risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og skvamøst cellekarsinom) observert hos pasienter som ble behandlet med bendamustin. Regelmessig hudundersøkelse anbefales for alle pasienter, særlig dem med risikofaktorer for hudkreft.

Hjertesykdom

Under behandlingen med bendamustinhydroklorid må blodkonsentrasjonen av kalium hos pasienter med hjertesykdom følges nøye og kaliumtilskudd gis dersom $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$, og det må tas EKG-målinger.

Fatale tilfeller av hjerteinfarkt og hjertesvikt har vært rapportert ved behandling med bendamustinhydroklorid. Pasienter med samtidig eller tidligere hjertesykdom bør observeres nøye.

Kvalme, oppkast

Antiemetika kan gis som symptomatisk behandling ved kvalme og oppkast.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er forbundet med behandling med bendamustin, og er rapportert hos pasienter i kliniske utprøvinger. Inntreden er vanligvis innen 48 timer etter første dose med bendamustin, og uten intervensjon kan det medføre akutt nyresvikt og dødsfall. Forebyggende tiltak slik som adekvat hydrering, tett oppfølging av blodverdier, spesielt kalium og urinsyrenivåer, og bruk av hypoureemiske midler (allopurinol og rasburicase) bør vurderes før behandling. Det er rapportert noen få tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved samtidig bruk av bendamustin og allopurinol.

Anafylaksi

Infusjonsreaksjoner overfor bendamustinhydroklorid har vært vanlig i kliniske utprøvinger. Symptomer er vanligvis milde og inkluderer feber, frysninger, kløe og utslett. I sjeldne tilfeller har det forekommet alvorlige anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner. Pasienter må forhøres om eventuelle symptomer på infusjonsreaksjoner etter første behandlingssyklus. Tiltak for å forebygge alvorlige reaksjoner, blant annet antihistamin, antipyretika og kortikosteroider må vurderes ved påfølgende sykluser hos pasienter som har hatt infusjonsreaksjoner.

Pasienter som fikk allergilignende reaksjoner av grad 3 eller verre ble vanligvis ikke eksponert på nytt.

Antikonsepsjon

Bendamustinhydroklorid er teratogent og mutagent.

Kvinner skal ikke bli gravide under behandling. Mannlige pasienter må ikke gjøre en kvinne gravid under og inntil 6 måneder etter behandling. De bør søke veiledning om konservering av sæd før behandling med bendamustinhydroklorid på grunn av fare for mulig irreversibel infertilitet.

Ekstravasering

En ekstravasal injeksjon skal umiddelbart stanses. Nålen skal fjernes etter en kort aspirasjon. Deretter bør det berørte vevet kjøles ned. Armen bør holdes hevet. Det er ikke påvist klare fordeler ved ytterligere behandling, som bruk av kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført *in vivo* interaksjonsstudier.

Når bendamustin kombineres med myelosuppressive midler, kan effekten på benmargen av bendamustin og/eller legemidler som gis samtidig forsterkes. Behandling som svekker allmenntilstanden eller benmargsfunksjonen til pasienten kan øke toksisiteten av bendamustin.

En kombinasjon av bendamustin med ciklosporin eller takrolimus kan medføre kraftig immunsuppresjon med fare for lymfoproliferasjon.

Cytostatika kan redusere antistoffdannelse etter vaksinerings med levende virus og øke risikoen for infeksjon, noe som kan få fatalt utfall. Risikoen er høyere hos pasienter som allerede er immunsupprimerte på grunn av underliggende sykdom.

Metabolismen til bendamustin omfatter cytokrom P450 (CYP) 1A2 isoenzym (se pkt. 5.2). Det er derfor fare for interaksjon med CYP1A2-hemmere, som fluvoksamin, ciprofloksacin, aciklovir og cimetidin.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av bendamustin hos gravide kvinner. I prekliniske studier var bendamustinhydroklorid embryo-/fosterletalt, teratogent og gentoksisk (se pkt. 5.3). bendamustin bør ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Mor må informeres om risikoen for fosteret. Hvis behandling med bendamustin er absolutt nødvendig under graviditet eller hvis graviditet skulle oppstå under behandling, må pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og overvåkes nøye. Muligheten for genetisk veiledning bør overveies.

Fertilitet

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon både før og etter behandling med bendamustin.

Menn som behandles med bendamustin frarådes å bli fedre under og inntil 6 måneder etter avsluttet behandling. De bør få veiledning om konservering av sæd før behandlingen starter, på grunn av faren for irreversibel infertilitet som følge av behandling med bendamustin.

Amming

Det er ikke kjent om bendamustin går over i morsmelk, og bendamustin er derfor kontraindisert ved amming (se pkt.4.3). Amming skal avbrytes under behandling med bendamustin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bendamustine Accord har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ataksi, perifer nevropati og søvnighet har blitt rapportert under behandling med Bendamustine Accord (se pkt. 4.8). Pasienter skal informeres om å unngå potensielt risikofylte aktiviteter som kjøring og bruk av maskiner, hvis de får disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene av bendamustinhydroklorid er hematologiske bivirkninger (leukopeni, trombopeni), dermatologisk toksisitet (allergiske reaksjoner), generelle symptomer (feber), gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast).

Tabellen under viser data ved bruk av bendamustinhydroklorid.

Tabell 1: Bivirkningstabell hos pasienter behandlet med bendamustinhydroklorid.

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra til- gjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon NOS, inkludert Opportunistisk infeksjon (f.eks. herpes zoster, cytomegaloviru s, hepatitt B)		Pneumocyst is jirovecii- pneumoni	Sepsis	Pneumoni primær atypisk	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster		Tumorlyse- syndrom	Myelodyspl astisk syndrom, akutt			

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra til- gjengelige data)
(inkludert cyster og polypper)			myeloid leukemi			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni NOS, trombocytopeni, lymfopeni	Blødninger, anemi, nøytropeni	Pancytopeni	Benmargssvikt	Hemolyse	
Forstyrrelser i immun- systemet		Over- følsomhet NOS		Anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon	Anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet, svimmelhet		Søvnighet, afoni	Dysgeusi, parestesi, perifer sensorisk nevropati, anti-kolinergt syndrom, nevrologiske sykdommer ataksi, encefalitt	
Hjerte- sykdommer		Hjerte- funksjons- forstyrrelser, som palpitasjoner, angina pectoris, arytmi	Perikard- effusjon, hjerte- infarkt, hjertesvikt		Takykardi,	Atrieflim mer
Kar- sykdommer		Hypotensjon, hypertensjon		Akutt sirkulasjons- svikt	Flebitt	
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Lunge- funksjons- forstyrrelser			Lunge- fibrose	Pneumon itt, pulmonal alveolær blødning
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme, oppkast	Diaré, forstoppelse, stomatitt			Blødende øsofagitt, gastro- intestinal blødning	
Hud- og underhuds- sykdommer		Alopeci, hud- sykdommer		Erytem, dermatitt, kløe, makulopapulært		Stevens– Johnson syndrom,

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra til- gjengelige data)
		NOS, Urtikaria		utslett, hyperhidrose		toksisk epiderma l nekrolys e (TEN), Legemid delutløst utslett med eosinofili og systemis ke symptom er (DRESS) *
Lidelser i kjønns- organer og bryst- sykdommer		Amenoré			Infertilitet	
Sykdommer i nyre og urinveier						Nyresvik t
Sykdommer i lever og galleveier						Leversvi kt
Generelle lidelser og reaksjoner på adminis- trasjonsstedet	Slimhinne- betennelse, tretthet (fatigue), feber	Smerter, frysninger, dehydrering, anoreksi			Multiorgan- svikt	
Under- søkelser	Reduksjon i hemoglobin, økt kreatinin, økt urea	Økt ASAT, økt ALAT, økt alkalisk fosfatase, økt bilirubin, hypokalemi				

NOS = *Not otherwise specified*, dvs. Uspesifisert

(* = kombinationsbehandling med rituksimab)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det har forekommet isolerte tilfeller av nekrose etter utilsiktet ekstravaskulær administrasjon og tumorlysesyndrom og anafylaksi.

Risikoen for myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er økt hos pasienter behandlet med alkyleringsmidler (inkludert bendamustin). Sekundær malignitet kan utvikles flere år etter seponering av kjemoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Etter tilførsel av en 30 minutter lang infusjon av bendamustin én gang hver 3. uke var maksimal tolerert dose (MTD) 280 mg/m². Det forekom hjertekomplikasjoner av CTC-grad 2, forenlige med iskemiske EKG-endringer, som ble ansett for å være dosebegrensende.

I en påfølgende studie med en 30 minutters infusjon av bendamustin dag 1 og 2 hver 3. uke, ble MTD funnet å være 180 mg/m². Dosebegrensende toksisitet var grad 4 trombocytopeni. Hjertetoksisitet var ikke dosebegrensende med dette regimet.

Mottiltak

Det finnes ikke noe spesifikt antidot. Benmargstransplantasjon og transfusjoner (trombocytter, konsentrerte erytrocytter) kan foretas, eller det kan gis hematologiske vekstfaktorer som effektive mottiltak for å kontrollere hematologiske bivirkninger.

Bendamustinhydroklorid og metabolitter er i liten grad dialyserbare.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, alkyleringsmidler

ATC-kode: L01A A09

Bendamustinhydroklorid er et alkylerende cytostatikum med unik aktivitet. Den antineoplastiske og cytostatiske effekten til bendamustinhydroklorid er i hovedsak basert på kryssbinding av enkle og doble DNA-tråder ved alkylering. Det medfører at DNA-matrisefunksjoner og DNA-syntese og -reparasjon hemmes. Antitumor-effekten av bendamustinhydroklorid er påvist i flere *in vitro* studier med forskjellige humane svulstcellelinjer (brystkreft, ikke-småcellet og småcellet lungekreft, ovariekarsinom og forskjellige leukemiceller) og *in vivo* i forskjellige eksperimentelle svulstmodeller, med svulst fra mus og rotter og av humant opphav (melanom, brystkreft, sarkom, lymfom, leukemi og småcellet lungekreft).

Bendamustinhydroklorid viste en aktivitetsprofil i humane svulstcellelinjer forskjellig fra andre alkyleringsmidler. Virkestoffet viste ingen, eller svært lav kryssresistens i humane svulstcellelinjer med forskjellige legemiddelresistensmekanismer, i det minste delvis på grunn av en relativt langvarig DNA-interaksjon. Kliniske studier har videre vist at det ikke foreligger noen fullstendig kryssresistens mellom bendamustin og antracykliner, alkyleringsmidler eller rituksimab. Antallet pasienter i studiene var imidlertid lavt.

Kronisk lymfatisk leukemi

Indikasjonen for bruk ved kronisk lymfatisk leukemi støttes av en åpen studie som sammenligner bendamustin med klorambucil. 319 tidligere ubehandlede pasienter med behandlingskrevende, kronisk lymfatisk leukemi stadium Binet B eller C ble inkludert i den prospektive, randomiserte multisenterstudien. Førstelinjebehandling med bendamustinhydroklorid 100 mg/m² i.v. dag 1 og 2 (BEN) ble sammenlignet med behandling med klorambucil 0,8 mg/kg dag 1 og 15 (CLB) i 6 sykluser for begge grupper. Pasientene fikk allopurinol for å forebygge tumorlysesyndrom.

Pasienter med BEN-behandling hadde signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse enn pasienter med CLB-behandling (21,5 mot 8,3 måneder, $p < 0,0001$ ved siste oppfølging). Total overlevelse var ikke statistisk signifikant forskjellig (median ikke nådd). Median tid i remisjon var 19 måneder med BEN og 6 måneder med CLB ($p < 0,0001$). Sikkerhetsevaluering i begge behandlingsgrupper viste ingen uventede bivirkningstyper eller -hyppighet. BEN-dosen ble redusert hos 34 % av pasientene. Behandling med BEN ble seponert hos 3,9 % av pasientene på grunn av allergiske reaksjoner.

Indolent non-Hodgkins lymfom.

Indikasjonen ved indolent non-Hodgkins lymfom støttes av to ukontrollerte fase II studier.

I den avgjørende åpne, multisenterstudien ble 100 pasienter med indolent B-celle non-Hodgkins lymfom, refraktær overfor rituksimab mono- eller kombinasjonsterapi, behandlet med BEN monoterapi. Pasientene hadde i median fått 3 tidligere behandlingskurer med kjemoterapi eller biologiske midler. Median antall tidligere kurer som inneholdt rituksimab var 2. Pasientene hadde enten ingen respons eller de hadde progresjon innen 6 måneder etter behandling med rituksimab. BEN-dosen var 120 mg/m² i.v. dag 1 og 2 planlagt for minst 6 sykluser. Behandlingens varighet var avhengig av respons (6 sykluser var planlagt). Total responsgrad var 75 %, med 17 % fullstendig (CR og CRu) og 58 % delvis respons, vurdert av en uavhengig granskningskomité. Median tid i remisjon var 40 uker. BEN ble generelt godt tolerert ved dette doseringsregime.

Indikasjonen støttes også av en annen åpen, prospektiv multisenterstudie med 77 pasienter. Pasientpopulasjonen var mer heterogen, og omfattet følgende: indolent eller transformert B-celle non-Hodgkins lymfom, refraktær overfor rituksimab mono- eller kombinasjonsterapi. Pasientene hadde ingen respons eller de hadde progresjon innen 6 måneder eller bivirkninger av tidligere behandling med rituksimab. Pasientene hadde i median fått 3 tidligere kjemoterapeutiske eller biologiske behandlingskurer. Median antall tidligere kurer som inneholdt rituksimab var 2. Total responsgrad var 76 % med en median responstid på 5 måneder (29 [95 % KI 22,1, 43,1] uker).

Myelomatose

131 pasienter med avansert myelomatose (Durie-Salmon stadium II med progresjon eller stadium III) deltok i en åpen, prospektiv, randomisert multisenterstudie. Førstelinjebehandling med bendamustinhydroklorid kombinert med prednison (BP) ble sammenlignet med behandling med melfalan og prednison (MP). Toleranse i begge behandlingsarmer var i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen til de respektive legemidlene, med signifikant flere dosereduksjoner i BP-armen. Dosen var bendamustinhydroklorid 150 mg/m² i.v. dag 1 og 2 eller melfalan 15 mg/m² i.v. dag 1, begge i kombinasjon med prednison. Behandlingens varighet var avhengig av respons, og var i gjennomsnitt 6,8 sykluser i BP-gruppen og 8,7 sykluser i MP-gruppen.

Pasienter som fikk BP-behandling hadde lengre median progresjonsfri overlevelse enn pasienter som fikk MP-behandling (15 [95 % KI 12-21] mot 12 [95 % KI 10-14] måneder) ($p=0,0566$). Median tid til behandlingssvikt var 14 måneder med BP- og 9 måneder med MP-behandling. Tid i remisjon var 18 måneder med BP- og 12 måneder med MP-behandling. Forskjellen i total overlevelse var ikke signifikant forskjellig (35 måneder med BP mot 33 måneder med MP). Tolerabilitet i begge behandlingsgrupper samsvarte med legemidlenes kjente sikkerhetsprofil, med signifikant flere dosereduksjoner i BP-gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Eliminasjonshalveringstid $t_{1/2\beta}$ etter 30 minutters i.v. infusjon av 120 mg/m² kroppsoverflate til 12 forsøkspersoner var 28,2 minutter.

Etter en 30 minutters i.v. infusjon var det sentrale distribusjonsvolumet 19,3 liter. Ved steady-state etter i.v. bolusinjeksjon var distribusjonsvolumet 15,8-20,5 liter.
Over 95 % av substansen er bundet til plasmaprotein (primært albumin).

Biotransformasjon

Bendamustin blir i stor grad hydrolysert til monohydroksy- og dihydroksybendamustin. I leveren metaboliseres bendamustin til N-desmetylbendamustine og gamma-hydroksybendamustin via cytokrom P450 (CYP) 1A2 isoenzym. En annen viktig metaboliseringsvei for bendamustin innebærer konjugering med glutation.

Bendamustin hemmer ikke CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4 *in vitro*.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig total clearance etter 30 minutters i.v. infusjon av 120 mg/m² kroppsoverflate til 12 forsøkspersoner var 639,4 ml/minutt. Cirka 20 % av administrert dose ble gjenfunnet i urin innen 24 timer. Mengdeforhold skilt ut i urin var monohydroksybendamustin > bendamustin > dihydroksybendamustin > oksidert metabolitt > N-desmetylbendamustin. I galle utskilles primært polare metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter hvor 30-70 % av leveren er angrepet av svulster og som har lett nedsatt leverfunksjon (serum bilirubin < 1,2 mg/dl) var farmakokinetikken ikke endret. Det var ingen signifikante forskjeller fra pasienter med normal lever- og nyrefunksjon med hensyn til C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, distribusjonsvolum og clearance. AUC og total clearance av bendamustin er omvendt proporsjonale med serum bilirubin.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kreatinin clearance > 10 ml/min som omfatter dialyseavhengige pasienter, ble det ikke sett signifikante forskjeller fra pasienter med normal lever- og nyrefunksjon med hensyn til C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, distribusjonsvolum og clearance.

Eldre pasienter

Personer inntil 84 år ble inkludert i farmakokinetiske studier. Farmakokinetikken til bendamustin påvirkes ikke av høy alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert bivirkninger i kliniske studier, men følgende er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og kan ha klinisk relevans:

Histologiske undersøkelser hos hunder viste makroskopisk synlig slimhinnehyperemi og blødninger i fordøyelseskanalen. Mikroskopiske undersøkelser viste uttalte forandringer i lymfatisk vev, noe som indikerer immunsuppresjon og endringer i tuber i nyrer og testikler, samt atrofiske, nekrotiske forandringer i prostataepitel.

Dyrestudier har vist at bendamustin er embryotoksisk og teratogent.

Bendamustin induserer kromosomavvik og er mutagent både *in vivo* og *in vitro*. I langtidsstudier på hunnmus var bendamustin karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Pulveret skal rekonstitueres umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

Det rekonstituerte konsentratet skal fortynnes umiddelbart med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.

Infusjonsvæske, oppløsning

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk stabilitet påvist i 3,5 timer ved 25 °C og i 2 dager ved 2 °C til 8 °C i polyetylenposer.

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk, brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I brune hetteglass på 10 ml eller 50 ml med gummipropp av bromobutyl og vippelukk av aluminium.

10 ml hetteglass inneholder 25 mg bendamustinhydroklorid og leveres i pakninger på 5, 10 og 20 hetteglass.

50 ml hetteglass inneholder 100 mg bendamustinhydroklorid og leveres i pakninger på 1 og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved håndtering av bendamustin må inhalasjon, hudkontakt eller kontakt med slimhinner unngås (bruk hansker og beskyttende klær!). Kontaminerte kroppsdeler må vaskes godt med såpe og vann, øyne bør skylles med fysiologisk saltvannsoløsning. Om mulig anbefales det å arbeide på spesialbenker (LAF), med vannrett, absorberende engangsfolie. Personell som er gravide skal utelukkes fra håndtering av cytostatika.

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon og deretter gis ved intravenøs infusjon. Det skal benyttes aseptisk teknikk.

1. Rekonstituering

Rekonstituer hvert hetteglass med Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholdende 25 mg bendamustinhydroklorid i 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved omrysting;

Rekonstituer hvert hetteglass med Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver til konsentrat til injeksjonsvæske, oppløsning inneholdende 100 mg bendamustinhydroklorid i 40 ml vann til injeksjonsvæsker ved omrysting.

Det rekonstituerte konsentratet inneholder 2,5 mg bendamustinhydroklorid per ml og fremstår som en klar, fargeløs væske.

2. Fortynning

Så snart oppløsningen er blitt klar (vanligvis etter 5-10 minutter), fortynnes total anbefalt dose av Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning umiddelbart med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til et sluttvolum på ca. 500 ml.

Bendamustine Accord 2,5 mg/ml pulver til konsentrat til injeksjonsvæske, oppløsning skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og ikke med noen andre injeksjonsoppløsninger.

3. Administrasjon

Oppløsningen gis ved intravenøs infusjon over 30-60 minutter.

Hetteglassene er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9523

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.08.2014

Dato for siste fornyelse: 17.07.2019

10. OPPDATERINGSDATO

29.12.2020