

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 25 mg bendamustinhydroklorid (bendamustin. hydrochlorid.).

Ett hetteglass inneholder 100 mg bendamustinhydroklorid (bendamustin. hydrochlorid.).

1 ml konsentrat inneholder 2,5 mg bendamustinhydroklorid etter rekonstituering i henhold til pkt. 6.6.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til off-white lyofilisert pulver eller «kake»

pH: 2,5-3,5

Osmolalitet: 200-300 mosmol/kg

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.

Indolent non-Hodgkins lymfom som monoterapi hos pasienter som har progrediert under eller innen 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime som inneholder 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 diagnosedet tidspunktet som utelukker bruk av behandling med talidomid eller bortezomib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Monoterapi ved kronisk lymfatisk leukemi

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

Myelomatose

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetikkdata er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance $\geq$ 10 ml/min. Det er begrenset erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av bendamustinhydroklorid hos barn er ikke undersøkt. Dagens tilgjengelige data er ikke tilstrekkelig for å kunne gi doseringsanbefaling.

Eldre pasienter

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

Administrasjonsmåte

For intravenøs infusjon over 30-60 minutter (se pkt. 6.6). Infusjon må administreres under veiledning av en kvalifisert og erfaren lege ved bruk av kjemoterapeutiske substanser.

Svekket benmargsfunksjon er forbundet med økt kjemoterapiindusert hematologisk toksisitet. Behandling bør ikke startes dersom leukocyt- og/eller trombocytverdiene har falt til henholdsvis < 3,000/mikrol eller < 75,000/mikrol (se pkt. 4.3).

Behandling bør seponeres eller utsettes dersom leukocyt- og/eller trombocytverdiene har falt til henholdsvis < 3,000/mikrol eller < 75,000/mikrol. Behandlingen kan fortsette etter at leukocytverdiene har steget til > 4,000/mikrol og trombocytter til > 100,000/mikrol.

Nadir for leukocytter og trombocytter oppnås etter 14-20 dager med regenerering etter 3-5 uker. Under behandlingsfrie intervaller anbefales nøye overvåking av blodtallet (se pkt. 4.4).

Ved ikke-hematologisk toksisitet, må dosereduksjoner baseres på den verste CTC-graden i foregående syklus. En 50% dosereduksjon er anbefalt ved CTC-grad 3 toksisitet. Seponering av behandling er anbefalt ved CTC-grad 4 toksisitet.

Hvis det kreves en doseendring for en pasient, skal den individuelt kalkulererte reduserte dosen gis på dag 1 og 2 i den respektive behandlingssyklusen.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Ved amming

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

Gulsott

Alvorlig benmargshemming og alvorlig endret blodbilde (leukocyt- og/eller trombocytverdier som har sunket til henholdsvis < 3000/mikrol eller < 75 000/mikrol)

Større kirurgi mindre enn 30 dager før behandlingsstart

Infeksjoner, spesielt ved leukocytopeni

Gulfebervaksine

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargshemming

Pasienter som behandles med bendamustinhydroklorid kan få benmargshemming. Ved behandlingsrelatert benmargshemming må leukocytter, trombocytter, hemoglobin og nøytrofiler

kontrolleres minst ukentlig. Før oppstart av neste behandlingssyklus anbefales følgende parametere: leukocyt- og/eller trombocytverdier på henholdsvis $> 4000/\text{mikrol}$ og $> 100\ 000/\text{mikrol}$.

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 obinutuzamab. Behandling med bendamustinhydroklorid kan forårsake langvarig lymfocytopeni ($< 600/\text{mikrol}$) og lavt antall CD4-positive T-celler (T-hjelpeceller) ($< 200/\text{mikrol}$) i minst 7-9 måneder etter avsluttet behandling. Lymfocytopeni og reduksjon av CD4-positive T-celler er mer uttalt når bendamustin brukes i kombinasjon med rituksimab. Pasienter med lymfopeni og lavt antall CD4-positive T-celler etter behandling med bendamustinhydroklorid er mer utsatt for (opportunistiske) infeksjoner. Ved lavt antall CD4-positive T-celler ($< 200/\text{mikrol}$), bør forebygging av pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) vurderes. Alle pasienter bør overvåkes for respiratoriske tegn og symptomer gjennom hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å rapportere om infeksjoner, inkludert feber eller respiratoriske symptomer snarest. Seponering av bendamustinhydroklorid bør vurderes hvis det er tegn til (opportunistiske) infeksjoner.

Vurder PML i differensialdiagnosen av pasienter med nyre 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.

Ikke-melanon 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.

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

Det er rapportert en rekke hudreaksjoner. Disse har omfattet utslett, alvorlige kutane reaksjoner og bulløst eksantem. Tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), noen fatale, har vært rapportert ved bruk av bendamustinhydroklorid. Pasienter bør informeres om symptomer og tegn på disse reaksjonene av sin lege og de bør rådes til umiddelbart å søke lege ved utvikling av disse symptomene. Noen tilfeller inntraff når bendamustinhydroklorid ble gitt i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, så nøyaktig årsakssammenheng er ikke helt klar. Når hudreaksjoner oppstår, kan de være progressive og øke i alvorlighetsgrad ved fortsatt behandling. Hvis hudreaksjoner er progressive, bør behandling med Bendamustine Fresenius Kabi avbrytes eller seponeres. Ved alvorlige hudreaksjoner der det er mistanke om sammenheng med bendamustinhydroklorid, bør behandlingen seponeres.

Hjertesykdom

Under behandlingen med bendamustinhydroklorid må konsentrasjonen av kalium i blodet til pasienter med hjertesykdommer 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 blitt rapportert ved bendamustinhydroklorid behandling. Pasienter med samtidig eller tidligere hjertesykdom bør følges nøye.

Kvalme, oppkast

Antiemetika kan gis som symptomatisk behandling mot kvalme og oppkast.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er forbundet med behandling med bendamustin, og er rapportert hos pasienter i kliniske studier. Det starter 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 hypourikemiske midler (allopurinol og rasburicase) bør vurderes før behandling. Det er imidlertid 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 vanlige i kliniske studier. Symptomene er vanligvis lette og omfatter feber, frysninger, kløe og utslett. I sjeldne tilfeller har det forekommet alvorlige anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner. Pasienter skal forhøres om symptomer som kan tyde på infusjonsreaksjoner etter første behandlingssyklus. Tiltak for å forebygge alvorlige reaksjoner, inkludert antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider, skal vurderes ved påfølgende sykluser hos pasienter som tidligere har hatt infusjonsreaksjoner. Pasienter som fikk allergilignende reaksjoner av grad 3 eller verre ble vanligvis ikke eksponert på nytt.

Prevensjon

Bendamustinhydroklorid er teratogent og mutagent.

Kvinner skal ikke bli gravide under behandling. Mannlige pasienter bør ikke bli fedre under og inntil 6 måneder etter behandling. De bør søke veiledning om konservering av sæd før behandlingen med bendamustinhydroklorid starter på grunn av faren for irreversibel infertilitet.

Ekstravasasjon

En ekstravasal injeksjon skal stoppes omgående. Nålen skal fjernes etter en kort aspirasjon. Deretter bør det affiserte vevsområdet kjøles ned. Armen bør heves. Tilleggsbehandling som bruk av kortikosteroider har ikke vist en klar fordel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Kombinasjon av bendamustin og ciklosporin eller takrolimus kan medføre kraftig immunsuppresjon med fare for lymfoproliferasjon.

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

Metabolismen til bendamustin omfatter cytokrom P450 (CYP) 1A2-isoenzym (se pkt. 5.2). Det foreligger 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

Fertilitet

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon både før og under behandling med Bendamustine Fresenius Kabi.

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

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Bendamustine Fresenius Kabi hos gravide kvinner. I prekliniske studier var bendamustinhydroklorid embryo-/fosterletalt, teratogent og gentoksisk (se pkt. 5.3). Bendamustine Fresenius Kabi skal ikke brukes under graviditet, dersom ikke strengt nødvendig. Moren bør informeres om risikoen for fosteret. Hvis behandling med Bendamustine Fresenius Kabi under graviditet er absolutt nødvendig, eller hvis graviditet oppstår under behandling, bør pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og overvåkes nøye. Muligheten for genetisk veiledning bør vurderes.

Amming

Det er ikke kjent om bendamustin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, og Bendamustine Fresenius Kabi er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Amming skal avbrytes under behandling med Bendamustine Fresenius Kabi.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bendamustinhydroklorid har en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ataksi, perifer nevropati og søvnighet er imidlertid rapportert ved behandling med Bendamustine Fresenius Kabi (se pkt. 4.8). Pasienter bør instrueres om å unngå 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).

Bivirkningstabell

Tabellen under viser data ved bruk av 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 utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon NOS*, opportunistisk infeksjon (f.eks. herpes zoster, cytomegalovirus , hepatitt B)		Pneumocystis jirovecii- pneumoni	Sepsis	Primær atypisk pneumoni	

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 utifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Tumorlyse-syndrom	Myelodysplasi-syndrom, akutt myeloid leukemi			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukopeni NOS*, Trombocytopeni, Lymfopeni	Blødninger, Anemi, Nøytropeni	Pancytopeni	Benmargssvikt	Hemolyse	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet NOS*		Anafylaktisk reaksjon, Anafylaktoid reaksjon	Anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Søvnløshet, Svimmelhet		Søvnighet, Afoni	Dysgeusi, Parestesi, Perifer sensorisk nevropati, Antikolinergt syndrom, Nevrologiske sykdommer, Ataksi, Encefalitt	
Hjertesykdommer		Hjertefunksjonsforstyrrelser, som palpitasjoner, angina pectoris, Arytmi	Perikard-effusjon, Hjerteinfarkt, Hjertesvikt		Takykardi,	Atrieflimmer
Karsykdommer		Hypotensjon, Hypertensjon		Akutt sirkulasjonssvikt	Flebitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungefunksjonsforstyrrelser			Lungefibrose	Pneumonitt, pulmonal alveolarblødning
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, Oppkast	Diaré, Forstoppelse, Stomatitt			Blødende øsofagitt, Gastro-intestinalblødning	
Hud- og		Alopeci,		Erytem,		Stevens–

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 utifra tilgjenge- lige data)
underhuds- sykdommer		Hudsykdommer NOS*, Elveblest		Dermatitt, Kløe, Makulo- papuløst utslett, Hyperhidrose		Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemidde lindusert reaksjon med eosinofili og systemisk e symptome r (DRESS) *
Sykdommer i nyre og urinveier						Nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer		Amenoré			Infertilitet	
Sykdommer i lever og galleveier						Levesvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Slimhinne- betennelse, Fatigue (tretthet), Feber	Smerter, Frysninger, Dehydrering, Anoreksi			Multiorgansvikt	
Undersøkelser	Hemoglobinfall, Økt kreatinin, Økt urea	Økt ASAT, Økt ALAT, Økt alkalisk fosfatase, Økt bilirubin, Hypokalemi				

NOS = Not otherwise specified – uspesifisert
(*=kombinasjonsbehandling med rituximab)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Risikoen for myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er økt hos pasienter behandlet med alkyleringmidler (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 minutters infusjon med 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-forandringer, som ble ansett 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 trombocytopeni av grad 4. Hjertetoksisitet var ikke dosebegrensende ved dette regimet.

Mottiltak

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

Bendamustinhydroklorid og metabolitter kan i liten grad dialyseres.

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 skyldes hovedsakelig kryssbinding av enkle og doble DNA-tråder ved alkylering. Dette medfører at DNA-matriksfunksjoner og DNA-syntese og -reparasjon hemmes. Den cytostatiske effekten til bendamustinhydroklorid er vist 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 svulster 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 resistensmekanismer, delvis på grunn av en relativt langvarig DNA-interaksjon. Videre har kliniske studier vist at det ikke foreligger noen fullstendig kryssresistens mellom bendamustin og antracykliner, alkyleringsmidler eller rituksimab. Antall 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. I den prospektive, randomiserte multisenterstudien ble det inkludert 319 tidligere ubehandlede pasienter med behandlingskrevende kronisk lymfatisk leukemi stadium Binet B eller C. 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). Totaloverlevelse var ikke statistisk signifikant forskjellig (median ikke nådd). Median tid i remisjon var 19 måneder med BEN-behandling og 6 måneder med CLB-behandling ($p < 0,0001$). Sikkerhetsvurdering i begge behandlingsarmer viste ingen uventede bivirkningstyper eller -frekvenser. BEN-dosen ble redusert hos 34 % av pasientene. Behandling med BEN ble seponert hos 3,9 % av pasientene som følge av allergiske reaksjoner.

Indolent non-Hodgkins lymfom

Indikasjonen ved indolent non-Hodgkins lymfom støttes av to ikke-kontrollerte fase II-studier. I den avgjørende åpne, prospektive multisenterstudien ble 100 pasienter med indolent B-celle non-Hodgkins lymfom, refraktær overfor rituksimab mono- eller kombinasjonsbehandling, behandlet med BEN monoterapi. Pasientene hadde i median fått 3 tidligere kjemoterapi- eller biologiske behandlingskurer. Median antall tidligere rituksimabholdige kurer var 2. Pasientene hadde ikke hatt respons eller hadde hatt progresjon i løpet av 6 måneder etter rituksimabbehandling. Dosen i BEN var 120 mg/m² i.v. dag 1 og 2 planlagt for minst 6 sykluser. Behandlingstiden var avhengig av respons (6 sykluser planlagt). Total responsgrad var 75 %, med 17 % fullstendig (CR og CRu) og 58 % delvis respons, vurdert av en uavhengig styringskomité. 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. Pasientgruppen var mer heterogen om omfattet indolent eller transformert B-celle non-Hodgkins lymfom, refraktær overfor rituksimab mono- eller kombinasjonsbehandling. Pasientene hadde ingen respons eller hadde hatt progresjon i løpet av 6 måneder eller hadde hatt bivirkninger av tidligere rituksimabbehandling. Pasientene hadde i median fått 3 tidligere kjemoterapi- eller biologiske behandlingskurer. Median antall tidligere rituksimabholdige kurer var 2. Total responsgrad var 76 % med en median responstid på 5 måneder (29 [95 % KI 22,1-43,1] uker).

Myelomatose

I en åpen, prospektiv, randomisert multisenterstudie ble det inkludert 131 pasienter med avansert myelomatose (Durie-Salmon stadium II med progresjon eller stadium III). Førstelinjebehandling med bendamustinhydroklorid i kombinasjon med prednison (BP) ble sammenlignet med behandling med melfalan og prednison (MP). Toleransen til begge behandlingsarmene var i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen til de respektive legemidlene med betydelig 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. Behandlingstiden var avhengig av respons og i gjennomsnitt 6,8 sykluser i BP-gruppen og 8,7 sykluser i MP-gruppen.

Pasienter på BP-behandling hadde lengre median progresjonsfri overlevelse enn pasienter på 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-behandling og 9 måneder med MP-behandling. Tid i remisjon var 18 måneder med BP-behandling og 12 måneder med MP-behandling. Det var ikke noen signifikant forskjell i overlevelse (35 måneder for BP mot 33 måneder for MP). Tolerabilitet i begge behandlingsarmer samsvarte med de enkelte legemidlenes sikkerhetsprofil, med signifikant mer dosereduksjon i BP-armen.

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 plasmaproteiner (primært albumin).

Biotransformasjon

Bendamustin blir i stor grad hydrolysert til monohydroksy- og dihydroksybendamustin. I leveren metaboliseres bendamustin til N-desmetylbendamustin og gammahydroksybendamustin via cytokrom P450 (CYP) 1A2-isoenzym. En annen viktig metabolismevei for bendamustin omfatter 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 en 30 minutters iv. infusjon av 120 mg/m² kroppsoverflate til 12 forsøkspersoner var 639,4 ml/minutt. Omtrent 20 % av dosen ble gjenfunnet i urin i løpet av 24 timer. Mengdeforhold som ble utskilt i urin var monohydroksybendamustin > bendamustin > dihydroksybendamustin > oksidert metabolitt > N-desmetylbendamustin. I galle utskilles hovedsakelig polare metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter hvor 30-70 % av leveren er angrepet av svulster og som har lett nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin < 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. Bendamustins AUC og total clearance er omvendt proporsjonale med serumbilirubin.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kreatininclearance > 10 ml/minutt 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 individer

Individer inntil 84 år ble inkludert i farmakokinetikkstudier. Høy alder påvirker ikke farmakokinetikken til bendamustin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende bivirkninger ble ikke observert i kliniske studier, men sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning:

Histologiske undersøkelser hos hunder viste makroskopisk synlig hyperemi i slimhinner og gastrointestinale blødninger. Mikroskopiske undersøkelser viste uttalte forandringer i lymfatisk vev som indikerer immunsuppresjon og tubeforandringer 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 *in vivo* og *in vitro*. Ved langtidsstudier hos hunnmus var bendamustin karsinogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år

Pulveret bør rekonstitueres umiddelbart etter åpning av hetteglasset.

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

Infusjonsvæske, oppløsning

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysikalsk stabilitet vist i 3,5 timer ved 25 °C/60 % RF og i 2 døgn ved 2 °C - 8 °C i polyetylenposer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for holdbarheten under bruk og forholdene rett før administrering. Dette vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning er foretatt under kontrollerte og aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I ravfarget hetteglass på 20 eller 50 ml med gummipropp av klorobutyl og forseglet med et grønt eller blått aluminium flip off lokk.

20 ml hetteglass inneholder 25 mg bendamustinhydroklorid og leveres i pakninger på 1, 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 Bendamustine Fresenius Kabi bør inhalasjon, hudkontakt og kontakt med slimhinner unngås (bruk hansker og beskyttende klær). Kontaminerte kroppsdeler bør vaskes godt med såpe og vann, øyne bør skylles med fysiologisk saltvannsoløsning. Hvis mulig, anbefales det å arbeide i spesialbenker (LAF) med vanntett, absorberende engangsfolie. Personell som er gravide bør utelukkes fra cytostatikahåndtering.

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 som intravenøs infusjon. Aseptisk teknikk skal brukes.

1. Rekonstituering

Rekonstituer hvert hetteglass med Bendamustine Fresenius Kabi, inneholdende 25 mg bendamustinhydroklorid, med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved omrysting.

Rekonstituer hvert hetteglass med Bendamustine Fresenius Kabi, inneholdende 100 mg bendamustinhydroklorid, med 40 ml vann til injeksjonsvæsker ved omrysting.

Det rekonstituerte konsentratet inneholder 2,5 mg bendamustinhydroklorid per ml og er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

2. Fortynning

Når oppløsningen er klar, fargeløs (vanligvis etter 5-10 minutter) fortynnes total anbefalt dose av Bendamustine Fresenius Kabi omgående med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til et sluttvolum på ca. 500 ml.

Bendamustine Fresenius Kabi må kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, ikke med andre oppløsninger til injeksjon.

3. Administrasjon

Oppløsningen gis som 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

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 Halden

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10357

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2016
Dato for siste fornyelse: 22. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2022