

15. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kleileuk, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29340

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Kleileuk

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat indeholder 2,5 mg bendamustinhydrochlorid, når det er rekonstitueret som angivet under pkt. 6.6.

Et hætteglas indeholder 25 mg bendamustinhydrochlorid (som bendamustinhydrochlorid-monohydrat).

Et hætteglas indeholder 100 mg bendamustinhydrochlorid (som bendamustinhydrochlorid-monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til off-white frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Primærbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) til patienter, for hvem fludarabin kombinationsbehandling ikke er hensigtsmæssig.

Indolent non-Hodgkin-lymfom som monoterapi til patienter, hvis sygdom har udviklet sig under eller inden for 6 måneder efter behandling med rituximab, eller en behandling som indeholder rituximab.

Primærbehandling af multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progression eller stadium III) i kombination med prednison til patienter over 65 år som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation, og som har klinisk neuropati på diagnosetidspunktet, hvilket udelukker behandling med thalidomid eller bortezomib.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Monoterapi til kronisk lymfatisk leukæmi*

100 mg/m² legemsoverflade bendamustinhydrochlorid på dag 1 og 2, hver 4. uge, op til 6 gange.

*Monoterapi til indolent Non-Hodgkin-lymfom refraktær til rituximab*

120 mg/m² legemsoverflade bendamustinhydrochlorid på dag 1 og 2, hver 3. uge, mindst 6 gange.

*Multipelt myelom*

120-150 mg/m² legemsoverflade bendamustinhydrochlorid på dag 1 og 2, 60 mg/m² legemsoverflade prednison intravenøst eller oralt på dag 1-4, hver 4. uge, mindst 3 gange.

*Nedsat leverfunktion*

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at tilpasse dosis til patienter med let nedsat leverfunktion (serum-bilirubin < 1,2 mg/dl). Der anbefales dosisreduktion på 30 % hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (serum bilirubin 1,2-3,0 ml/dl).

Der findes ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (serum-bilirubin > 3,0 mg/dl) (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Baseret på farmakokinetiske data er en dosistilpasning ikke nødvendig for patienter med en creatinin-clearance på > 10 ml/min. Der er begrænset erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Bendamustinhydrochlorids sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt.

De aktuelle tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til, at der kan fastsættes en anbefalet dosis.

*Ældre*

Der er ingen tegn på, at dosisjustering er nødvendig til ældre (se også pkt. 5.2).

Administration

Til intravenøs infusion over 30-60 minutter (se pkt. 6.6).

Infusionen skal udføres under opsyn af en kvalificeret læge med erfaring i anvendelse af kemoterapeutiske midler.

Nedsat knoglemarvsfunktion er relateret til øget kemoterapi-induceret hæmatologisk toksicitet. Behandlingen bør ikke påbegyndes, hvis leukocyttallet og/eller trombocyttallet er faldet til < 3.000/µl, henholdsvis < 75.000/µl (se pkt. 4.3).

Behandlingen bør standses eller udsættes, hvis leukocyttallet og/eller trombocyttallet er faldet til < 3.000/µl, henholdsvis < 75.000/µl. Behandlingen kan fortsættes efter en stigning af leukocyttallet til > 4.000/µl og trombocyttallet til > 100.000/µl.

Nadir for leukocytter og trombocytter nås efter 14-20 dage med regeneration efter 3-5 uger.

Det anbefales at føre nøje kontrol med blodbilledet i den behandlingsfri periode (se pkt. 4.4).

I tilfælde af ikke-hæmatologisk toksicitet skal dosisreduktioner baseres på værste CTC-grad i det foregående behandlingsforløb. En 50 % reduktion anbefales ved toksicitet CTC-grad 3. Det anbefales at afbryde behandlingen i tilfælde af toksicitet CTC-grad 4.

Hvis patienten har behov for dosisjustering, skal den individuelt beregnede, reducerede dosis gives på dag 1 og 2 i det respektive behandlingsforløb.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* I ammeperioden
* Svært nedsat leverfunktion (serum-bilirubin > 3 mg/dl)
* Gulsot
* Svær knoglemarvshæmning og alvorlige ændringer i blodbilledet (leukocyt- og/eller trombocyttal faldet til < 3.000/µl, henholdsvis < 75.000/µl)
* Større kirurgiske indgreb mindre end 30 dage inden start på behandlingen
* Infektioner, specielt i forbindelse med leukopeni
* Vaccination mod gul feber

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Knoglemarvshæmning

Patienter, som behandles med bendamustinhydrochlorid, kan få knoglemarvshæmning. Ved behandlingsrelateret knoglemarvshæmning skal leukocytter, trombocytter, hæmoglobin og neutrofilocytter kontrolleres mindst 1 gang om ugen. Før start på næste behandlingsforløb anbefales følgende parametre: Leukocyt- og trombocyttallet > 4.000/µl henholdsvis > 100.000/µl.

Infektioner

Alvorlige og fatale infektioner er set ved brug af bendamustinhydrochlorid, herunder bakterie (sepsis, pneumoni) og opportunistiske infektioner som f.eks. *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP), varicella zoster-virus (VZV) og cytomegalovirus (CMV). Der Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), herunder letale tilfælde, er blevet rapporteret efter brug af bendamustin, primært i kombination med rituximab eller obinutuzumab. Behandling med bendamustinhydrochlorid kan forårsage langvarig lymfocytopeni (<600/ul) og lave værdier af CD4-positive T-celler (T-hjælper celler) (<200/ul) i mindst 7-9 måneder efter afsluttet behandling. Lymfocytopeni og fald i CD4-positive T-celler er mere udtalt, når bendamustin kombineres med rituximab. Patienter med lymfopeni og lave værdier af CD-4 positive celler efter behandling med bendamustinhydrochlorid, er mere modtagelige for (opportunistiske) infektioner. I tilfælde af lave værdier af CD4-positive T-celler (< 200/μl) bør profylakse af Pneumocystis jirovecii-pneumoni (PJP) overvejes. Alle patienter skal overvåges for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingen. Patienter bør rådes til at rapportere nye symptomer på infektioner, herunder feber og symptomer fra luftvejene, med det samme. Afbrydelse af behandlingen med bendamustinhydrochlorid skal overvejes ved tegn på (opportunistiske) infektioner.

Tag PML i betragtning i differentialdiagnosen hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, bør der foretages passende diagnostiske evalueringer, og behandlingen skal indstilles, indtil PML er udelukket.

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B hos patienter, der er kroniske bærere af denne virus, er set efter administration af bendamustinhydrochlorid. I nogle tilfælde er der set akut leversvigt eller dødsfald. Patienter bør testes for HBV-infektion, før bendamustinhydrochlorid-behandling påbegyndes. Eksperter i leversygdomme og hepatitis B-behandling bør konsulteres, før behandlingen af patienter, der er testet positive for hepatitis B påbegyndes (herunder patienter med aktiv sygdom), samt hvis en patient testes positiv for HBV-infektion under behandlingen. Bærere af HBV, der skal behandles med bendamustinhydrochlorid, bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen og i flere måneder efter afslutningen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hudreaktioner

Der er rapporteret et antal hudreaktioner, som inkluderer udslæt, svære hudreaktioner og bulløs eksantem. Tilfælde af Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hvoraf nogle har haft døden til følge, er rapporteret ved brug af bendamustinhydrochlorid. Patienterne bør vejledes i tegn og symptomer på disse reaktioner af deres ordinerende læger og bør instrueres i øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Nogle reaktioner forekom, når bendamustin­hydrochlorid blev givet i kombination med andre anticancer præparater, så den præcise sammenhæng er uvis. Når der optræder hudreaktioner, kan de progrediere og forværres ved yderligere behandling. Hvis hudreaktionerne progredierer, bør bendamustinhydrochlorid pauseres eller seponeres. Ved alvorlige hudreaktioner, med mistænkt relation til bendamustinhydrochlorid bør behandlingen seponeres.

Non-melanom hudcancer

I kliniske studier er der observeret en øget risiko for non-melanom hudcancer (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) hos patienter, der blev behandlet med regimer indeholdende bendamustin. Periodisk hudundersøgelse anbefales til alle patienter, især patienter med risikofaktorer for hudcancer.

Hjertesygdom

Under behandling med bendamustinhydrochlorid skal koncentrationen af kalium i blodet hos patienter med hjertesygdom nøje kontrolleres, og der skal gives kaliumtilskud ved K+ < 3,5 mEq/l, og der skal udføres EKG. Fatale tilfælde af myokardieinfarkt og hjertesvigt er rapporteret ved behandling med bendamustinhydrochlorid. Patienter med samtidig eller tidligere hjertesygdom bør derfor observeres nøje.

Kvalme, opkastning

Der kan gives et antiemetikum til behandling af kvalme og opkastning.

Tumorlysis syndrom

Der er set tumorlysis-syndrom (TLS) hos patienter behandlet med Kleileuk i kliniske undersøgelser. Indtræden tenderer til at ske inden for 48 timer efter første dosis Kleileuk og kan uden indgriben føre til akut nyresvigt og død. Forebyggende tiltag som f.eks. tilstrækkelig væsketerapi, tæt kontrol af blodbilledet, i særdeleshed kalium- og urinsyreniveauer, og brug af hypourikæmiske midler (allopurinol og rasburicase) bør overvejes inden behandlingen. Der er dog set nogle få tilfælde af Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse ved samtidig indgift af bendamustin og allopurinol.

Anafylakse

Infusionsreaktioner mod bendamustinhydrochlorid er ofte forekommet i kliniske studier. Symptomerne er generelt lette og omfatter feber, kulderystelser, kløe og udslæt. I sjældne tilfælde er set alvorlige, anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner. Patenter skal spørges om symptomer, der kan tyde på infusionsreaktioner efter deres første behandlingsomgang. Forholdsregler til at undgå alvorlige reaktioner, inklusive antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider skal overvejes i efterfølgende cykler til patienter, der tidligere har oplevet infusionsreaktioner.

Patienter, som fik allergiske reaktioner af grad 3 eller værre, blev typisk ikke genbehandlet.

Prævention

Bendamustinhydrochlorid er teratogent og mutagent.

Kvinder bør ikke blive gravide i behandlingsperioden. Mandlige patienter bør rådes til ikke at blive far under og i op til 6 måneder efter behandlingen. De bør søge rådgivning om sædopbevaring før behandling med bendamustinhydrochlorid på grund af risiko for irreversibel infertilitet.

Ekstravasation

Ved ekstravasation skal infusionen standses omgående. Kanylen skal fjernes efter kort aspiration. Derefter skal det påvirkede vævsområde afkøles. Armen skal lejres højt. Yderligere behandlinger som f.eks. anvendelse af kortikosteroider har ikke vist entydig gavn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført *in-vivo* interaktionsstudier.

Ved kombination af Kleileuk med knoglemarvshæmmende substanser, kan knoglemarvspåvirkningen af Kleileuk og/eller de samtidigt administrerede lægemidler forstærkes. Enhver behandling, som forværrer patientens almentilstand eller som forringer knoglemarvsfunktionen, kan øge toksiciteten af Kleileuk.

Kombination af Kleileuk med cyclosporin eller tacrolimus kan medføre for høj immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

Cytostatika kan reducere dannelsen af antistoffer efter vaccination med levende virus og øge risikoen for infektion, som kan være livstruende. Denne risiko er øget hos personer, hvor immunsystemet allerede er undertrykt af deres underliggende sygdom

Bendamustins metabolisering involverer cytochrom P450 (CYP) 1A2 isoenzym (se pkt. 5.2). Derfor er der potentiale for interaktion med CYP1A2 inhibitorer som fluvoxamin, ciprofloxacin, acyclovir, cimetidin.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af Kleileuk til gravide er ringe. I non-kliniske studier var bendamustinhydrochlorid embryo- og fosterletalt, teratogent og genotoksisk (se pkt. 5.3). Under graviditet bør Kleileuk kun anvendes på tvingende indikation. Moderen bør informeres om risikoen for fosteret. Hvis behandling med Kleileuk er absolut nødvendig under graviditet, eller hvis der indtræffer graviditet under behandling, bør patienten informeres om risikoen for det ufødte barn og overvåges tæt. Muligheden for genetisk rådgivning bør overvejes.

Fertilitet

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektive metoder til forebyggelse af svangerskab både før og under Kleileuk-behandling.

Mænd i behandling med Kleileuk bør undgå at blive far til et barn under og i op til 6 måneder efter behandlingen. De bør søge rådgivning om sædopbevaring, før behandling på grund af risiko for irreversibel infertilitet ved behandling med Kleileuk.

Amning

Det vides ikke om bendamustin udskilles i brystmælk, hvorfor Kleileuk er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Amningen må indstilles under behandling med Kleileuk.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kleileuk påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er set ataksi, perifer neuropati og somnolens under behandling med Kleileuk (se pkt. 4.8). Patienter bør instrueres om, at hvis de oplever disse symptomer, bør de undgå potentielt farlige opgaver som at køre bil eller bruge maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger ved bendamustinhydrochlorid er hæmatologiske bivirkninger (leukopeni, trombopeni), dermatologisk toksicitet (allergiske reaktioner), almene symptomer (feber), gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning).

Nedenstående skema viser data rapporteret ved brug af bendamustinhydrochlorid.

Tabel 1: Bivirkninger hos patienter behandlet med bendamustinhydrochlorid

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA system-organklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)**  | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)**  | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion NOS\*Inklusiv opportunis­tiske infektioner (eks. herpes zoster, cytomegalovirus, hepatitis B) |  | *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni | Sepsis | Primær atypisk lunge-betændelse |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper) |  | Tumorlysis syndrom | Myelodys­plastisk syndrom, akut myeloid leukæmi |  |  |  |
| Blod og lymfesystem | Leukopeni NOS\*, Trombocy-topeniLymfopeni | Blødning, anæmi, neutropeni | Pancyto­peni | Knoglemarvs­insufficiens | Hæmolyse |  |
| Immunsystemet |  | Overføl-somhed NOS\*  |  | Anafylaktisk reaktion, Anafylaktoid reaktion | Anafylak-tisk shock |  |
| Nervesystemet  | Hovedpine | SøvnløshedSvimmel­hed |  | Somnolens, stemmetab | Dysgeusi, paræstesi, perifer sensorisk neuropati, antikolin­ergt syndrom, neurologiske lidelser, ataksi, encefalit |  |
| Hjerte |  | Kardiel dysfunktion så som palpitation­er, angina pectoris, arytmi | Perikardie-effusion, myokardie­infarkt, hjertestop |  | Takykardi,  | Atrieflimren |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypoten-sion hypertension |  | Akut kredsløbs-kollaps | Årebetændelse |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Nedsat lungefunk-tion |  |  | Lungefibrose | LungebetændelsePulmonal alveolær blødning |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning | Diarré, obstipation, stomatit |  |  | Hæmora-gisk øsofa-git, gastrointestinal blødning |  |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci, hudlidelser NOS\*Urticaria |  | Erytem, dermatitis, pruritus, makulopapuløst udslæt, hyperhidrose |  | Stevens-Johnson Syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Det reproduktive system og mammae  |  | Amenoré |  |  | Infertilitet |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  |  | Leversvigt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Slimhinde-betændelse, træthed, feber | Smerter, kulderystelser, dehydrering, anorexi |  |  | Multi-organsvigt |  |
| Undersøgelser | Fald i hæmoglobin, stigning i creatinin, stigning i urinstof | Stigning i ASAT/AL-AT, stigning i basisk fosfatase, stigning i bilirubin, hypokalemi |  |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  |  |  | NyresvigtNefrogen diabetes insipidus |

\*NOS = ikke specificeret på anden vis

(\* = ved kombinationsbehandling med rituximab)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret isolerede tilfælde af nekrose efter utilsigtet, ekstravaskulær indgift og tumor lysis-syndrom og anafylaksi.

Risikoen for akut myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi er øget hos patienter, der behandles med alkylerende midler (herunder bendamustin). Den sekundære malignitet kan udvikles flere år efter, at kemoterapien er seponeret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Efter indgift af en 30 minutters infusion af Kleileuk en gang hver tredje uge var den maksimalt tolererede dosis (MTD) 280 mg/m2. Kardielle hændelser af CTC-grad 2 forenelige med iskæmiske EKG-forandringer blev anset for dosisbegrænsende.

I en efterfølgende undersøgelse med 30 minutters infusion af Kleileuk på dag 1 og 2 hver tredje uge, lå MTD på 180 mg/m2. Den dosisbegrænsende toksicitet var grad 4 trombocytopeni. Kardiel toksicitet var ikke dosisbegrænsende i denne undersøgelse.

Modforanstaltninger

Der er ikke nogen specifik antidot. Som effektiv modforanstaltning for at kontrollere hæmatologiske bivirkninger, kan man foretage knoglemarvstransplantation og transfusion (trombocytter, erytrocytkoncentrater), eller give hæmatologiske vækstfaktorer.

Bendamustinhydrochlorid og dets metabolitter er dialyserbare i mindre grad.

**4.10 Udlevering**

 BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastisk, alkylerende middel, ATC-kode: L01AA09.

Bendamustinhydrochlorid er et alkylerende, antineoplastisk middel med unik virkning. Den antineoplastiske og celledræbende virkning af bendamustinhydrochlorid er i det væsentlige baseret på krydsbindinger mellem DNA-enkelt- og dobbeltstrenge gennem alkylering. Herved forringes DNA matrixfunktion, syntese og reparation. Bendamustinhydro­chlorids antitumorvirkning er blevet påvist i mange *in-vitro* undersøgelser med forskellige humane tumorcellelinier (brystcancer, ikke-småcellet og småcellet lungecancer, ovariekarcinomer og forskellige typer leukæmi) og *in-vivo* i forskellige eksperimentelle tumormodeller med tumorer fra mus, rotter og mennesker (melanomer, brystcancer, sarkomer, lymfomer, leukæmi og småcellet lungecancer).

Bendamustinhydrochlorid viste en aktivitetsprofil i humane tumorcellelinier, som var forskellig fra andre alkylerende midlers. Den aktive substans har ingen eller kun meget ringe krydsresistens i humane tumorcellelinier med forskellige resistensmekanismer i det mindste delvist på grund af forholdsmæssigt vedvarende interaktion med DNA. Derudover er der i kliniske studier påvist, at der ikke er nogen komplet krydsresistens mellem bendamustin og antracykliner, alkylerende midler eller rituximab. Antallet af undersøgte patienter er dog lille.

*Kronisk lymfatisk leukæmi*

Indikationen til anvendelse for kronisk lymfatisk leukemi underbygges af et enkelt åbent studie, hvor bendamustin sammenlignes med chlorambucil.

319 ikke tidligere behandlede, men behandlingskrævende patienter med kronisk lymfatisk leukæmi Binet stadium B eller C blev inkluderet i den prospektive, randomiserede multicenterundersøgelse. Primærbehandling med bendamustinhydrochlorid 100 mg/m2 intravenøst på dag 1 og 2 (BEN) blev sammenlignet med behandling med chlorambucil 0,8 mg/kg dag på dag 1 og 15 (CLB) for 6 forløb i begge arme. Patienterne fik allopurinol for at modvirke tumorlysis syndrom.

Patienter med BEN-behandling har en signifikant længere gennemsnitlig progressionsfri overlevelse end patienter med CLB-behandling (21,5 mod 8,3 måneder, p<0,0001 i den seneste opfølgning). Total overlevelse var ikke statistisk signifikant forskellig (gennemsnit blev ikke nået). Gennemsnitlig remissionsvarighed er 19 måneder med BEN- og 6 måneder med CLB-behandling (p<0,0001). Sikkerhedsevalueringen i begge behandlingsarme viste ingen uventede, uønskede virkninger i art eller frekvens. BEN-dosen blev reduceret hos 34 % af patienterne. Behandling med BEN blev afbrudt hos 3,9 % af patienterne på grund af allergiske reaktioner.

*Indolent non-Hodgkin-lymfom*

Indikationen for indolent non-hodgkin-lymfom bygger på to ukontrollerede fase II undersøgelser.

100 patienter med indolent B-celle non-Hodgkin-lymfom refraktær til rituximab mono- eller kombinationsbehandling blev i den væsentlige prospektive, åbne multicenterundersøgelse behandlet med BEN monoterapi. Patienterne havde i gennemsnit haft 3 tidligere kemoterapiforløb eller biologiske behandlingsforløb. Gennemsnitstallet var 2 for tidligere behandlingsforløb med rituximab. Patienterne viste ingen respons eller fremskridt indenfor 6 måneder efter rituximab-behandling. Dosis bestod af BEN 120 mg/m² intravenøst på dag 1 og 2 planlagt for mindst 6 forløb. Behandlingens varighed afhang af respons (6 forløb planlagt). Den totale responsrate var 75 % inklusive 17 % komplette (CR og CRu) og 58 % partielle respons vurderet af en uafhængig bedømmelseskommité. Den gennemsnitlige varighed af remissionen var 40 uger. BEN var generelt veltolereret givet i disse doser og efter dette tidsskema.

Indikationen underbygges yderligere af en anden prospektiv, åben multicenterundersøgelse med 77 patienter. Patientsammensætningen var mere heterogen med blandt andet indolent eller transformeret B-celle non-Hodgkin-lymfom refraktær til rituximab mono- eller kombinationsbehandling. Patienterne havde ingen respons eller fremskridt indenfor 6 måneder efter eller havde en uheldig reaktion på forudgående rituximab behandling. Patienterne fik i gennemsnit 3 tidligere kemoterapi eller biologiske behandlingsforløb. Gennemsnitstal for forudgående rituximab-behandlingsforløb var 2. Den totale reponsrate var 76 % med et gennemsnit for responsvarighed på 5 måneder (29 [95 % Cl 22,1, 43,1] uger).

*Myelomatose*

131 patienter med fremskreden myelomatose (Durie-Salmon stadium II med progression eller stadium III) blev inkluderet i en prospektiv, randomiseret, åben multicenter­undersøgelse. Primærbehandling med bendamustinhydrochlorid i kombination med prednison (BP) blev sammenlignet med behandling med melphalan og prednison (MP).

Tolerabiliteten i begge behandlingsarme var på linje med den kendte sikkerhedsprofil for de respektive lægemidler med signifikant større dosisreduktion i BP-armen. Dosis bestod af bendamustinhydrochlorid 150 mg/m² intravenøst på dag 1 og 2 eller melphalan 15 mg/m² intravenøst på dag 1, begge i kombination med prednison. Behandlingens varighed afhang af respons og var i gennemsnit 6,8 i BP og 8,7 forløb i MP-gruppen.

Patienter i BP-behandling har en længere gennemsnitlig progressionsfri overlevelse end patienter i MP-behandling (15 [95 % Cl 12-21] versus 12 [95 % Cl 10-14] måneder) (p=0,0566. Gennemsnitlig tid til manglende virkning af behandling er 14 måneder ved BP og 9 måneder ved MP. Remissionsvarigheden er 18 måneder med BP- og 12 måneder med MP-behandling. Forskellen i total overlevelse er ikke signifikant (35 måneder BP versus 33 måneder MP). Tolerabiliteten i begge behandlingsarme var på linje med den kendte sikkerhedsprofil for de respektive lægemidler med signifikant større dosisreduktion i BP-armen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Fordeling*

Eliminationshalveringstiden t1/2ß efter 30 minutters intravenøs infusion af 120 mg/m² overflade i 12 forsøgspersoner var 28,2 minutter. Efter 30 minutters intravenøs infusion er det centrale fordelingsvolumen 19,3 l. Under steady-state betingelser efter intravenøs bolusinjektion var fordelingsvolumen 15,8-20,5 l.

Mere end 95 % af stoffet er bundet til plasmaproteiner (især albumin).

*Biotransformation*

Bendamustinhydrochlorid udskilles hovedsageligt via hydrolyse til monohydroxy- og dihydroxy-bendamustin. Dannelsen af N-desmethyl-bendamustin og gamma-hydroxy-bendamustin via metabolisering i leveren involverer cytochrom P450 (CYP) 1A2 isoenzym. En anden væsentlig metaboliseringsvej for bendamustin involverer konjugation med glutation.

*In-vitro* bendamustin hæmmer ikke CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 og CYP 3A4.

*Elimination*

Middelværdien for den totale clearance efter 30 minutters intravenøs infusion af 120 mg/m² kropsoverflade i 12 forsøgspersoner var 639,4 ml/minut. Omkring 20 % af den givne dosis blev genfundet i urinen inden for 24 timer. Mængder udskilt i urin var i følgende rækkefølge monohydroxy-bendamustin > bendamustin > dihydroxy-bendamustin > oxideret metabolit > N-desmethyl-bendamustin. Gennem galden udskilles især polære metabolitter.

*Nedsat leverfunktion*

For patienter med 30-70 % tumorpåvirkning af leveren og let nedsat leverfunktion (serum bilirubin < 1,2 mg/dl) var farmakokinetik ikke ændret. Der var ingen signifikante forskelle fra patienter med normal lever- og nyrefunktion med hensyn til Cmax, tmax, AUC, t1/2β, fordelingsvolumen og clearance. AUC og totalclearance for bendamustin er omvendt proportional med serum bilirubin.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med creatinin-clearance > 10 ml/min, inklusiv dialyseafhængige patienter, kunne der ikke observeres signifikante forskelle fra patienter med normal lever- og nyrefunktion med hensyn til Cmax, tmax, AUC, t1/2β, fordelingsvolumen og clearance.

*Ældre patienter*

Forsøgspersoner på op til 84 år var inkluderet i de farmakokinetiske undersøgelser. Høj alderpåvirker ikke bendamustins farmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger som ikke er set i kliniske undersøgelser, men set i dyr ved påvirkningsniveauer svarende til kliniske påvirkningsniveauer og med mulig relevans til klinisk anvendelse var følgende:

Histologiske undersøgelser af hunde viste makroskopisk synlig hyperæmi af slimhinden og blødninger i gastrointestinalkanalen. Mikroskopiundersøgelser viste udtalte forandringer i det lymfatiske væv som indikerer immunosuppression og tubulære forandringer af nyrer og testikler samt atrofiske, nekrotiske forandringer i prostataepitelet.

Dyrestudier har vist, at bendamustin er embryotoksisk og teratogent.

Bendamustin inducerer kromosomaberrationer og er mutagent *in-vivo* såvel som *in-vitro*.

I langtidsundersøgelser med hunmus er bendamustin karcinogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Infusionsopløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution og fortynding er dokumenteret i 3,5 timer ved 25 ºC/60 % RH og 2 dage ved 2-8 ºC i polyethylenposer.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen bruges straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid under anvendelse og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede eller fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

25 ml brunt type-I-hætteglas med bromobutylgummiprop og aluminiumshætte med plastikafrivningsflip:

1 hætteglas indeholder 25 mg bendamustinhydrochlorid.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10 og 20 hætteglas.

50 ml brunt type-I-hætteglas med bromobutylgummiprop og aluminiumshætte med plastikafrivningsflip:

1 hætteglas indeholder 100 mg bendamustinhydrochlorid.

Pakningsstørrelser: 1 og 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ved håndteringen af bendamustinhydrochlorid skal inhalation, kontakt med hud eller slimhinder undgås (anvend handsker, beskyttende tøj!). Kontaminerede steder på kroppen skal vaskes omhyggeligt med vand og sæbe; øjne skal skylles med fysiologisk saltopløsning. Det anbefales så vidt muligt at arbejde ved specielle sikkerhedsarbejdsborde (laminar flow) med væskeuigennemtrængelig, sugende engangsfolie. Ansatte, som er gravide, skal udelukkes fra arbejde med cytostatika.

Pulveret til koncentrat til infusionsvæske skal rekonstitueres i vand til injektionsvæsker og fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske og derefter indgives ved intravenøs infusion. Der skal anvendes aseptisk teknik.

1. Rekonstitution

Hvert hætteglas med 25 mg bendamustinhydrochlorid rekonstitueres i 10 ml vand til injektionsvæsker, under omrystning.

Hvert hætteglas med 100 mg bendamustinhydrochlorid rekonstitueres i 40 ml vand til injektionsvæsker, under omrystning.

Det rekonstituerede koncentrat indeholder 2,5 mg bendamustinhydrochlorid pr. ml og fremstår som en klar, farveløs væske.

2. Fortynding

Så snart opløsningen er klar (sædvanligvis efter 5-10 minutter), fortyndes den fulde dosis af Kleileuk straks med 0,9 % NaCl-opløsning til et slutvolumen på ca. 500 ml.

Kleileuk skal fortyndes med 0,9 % NaCl-opløsning og ikke med andre opløsninger til injektion.

3. Administration

Opløsningen indgives ved intravenøs infusion over 30-60 minutter.

Hætteglassene er til engangsbrug.

Emballage og eventuelt ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale forskrifter.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Glenmark Arzneimittel GmbH

Industriestr. 31

82194 Gröbenzell

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54331

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 4. juni 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. januar 2024