

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid 1 H₂O).

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid 1 H₂O).

1 ml Konzentrat enthält nach Rekonstitution 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis cremefarbenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine chemotherapeutische Fludarabin-Kombinationstherapie nicht geeignet ist.

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigen Regime.

Primärtherapie bei multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison bei Patienten über 65 Jahren, bei denen eine Transplantation autologer Stammzellen nicht in Frage kommt, und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die eine Anwendung von Thalidomid- oder Bortezomib-haltigen Therapien ausschließt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie

Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen, bis zu 6 Mal.

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die refraktär gegenüber Rituximab sind

Bendamustinhydrochlorid 120 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen, mindestens 6 Mal.

Multiples Myelom

Bendamustinhydrochlorid 120 – 150 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2; Prednison 60 mg/m² Körperoberfläche i.v. oder p.o. an den Tagen 1 bis 4; alle 4 Wochen, mindestens 3 Mal.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin < 1,2 mg/dl) ist aufgrund der pharmakokinetischen Datenlage keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin 1,2 – 3,0 mg/dl) wird eine Dosisreduktion von 30 % empfohlen.

Für Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin > 3,0 mg/dl) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund der pharmakokinetischen Datenlage ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind die Erfahrungen begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendamustinhydrochlorid bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Aktuelle verfügbare Daten reichen nicht aus, um eine Dosierungsempfehlung zu geben.

Ältere Patienten

Für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten gibt es keine Hinweise (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion über 30 – 60 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusion muss unter Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika erfolgen.

Eine schlechte Knochenmarkfunktion ist mit einer verstärkten, durch die Chemotherapie bedingten hämatologischen Toxizität verbunden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Leukozyten und/oder Thrombozyten auf Werte < 3.000/ μ l bzw. < 75.000/ μ l abgefallen sind (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung muss abgesetzt oder verschoben werden, falls die Leukozyten und/oder Thrombozyten auf Werte < 3.000/ μ l bzw. < 75.000/ μ l abfallen. Nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf > 4.000/ μ l und der Thrombozytenwerte auf > 100.000/ μ l kann die Behandlung wieder fortgesetzt werden.

Der Nadir für Leukozyten und Thrombozyten wird nach 14-20 Tagen erreicht, eine Erholung tritt nach 3-5 Wochen ein. Während der therapiefreien Intervalle wird eine engmaschige Kontrolle des Blutbilds empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle von nicht-hämatologischer Toxizität müssen sich die Dosisreduktionen am höchsten CTC-Schweregrad im vorigen Therapiezyklus orientieren. Bei einer Toxizität des CTC-Schweregrades 3 wird eine Dosisreduktion um 50 % empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung wird bei einer Toxizität des CTC-Schweregrades 4 empfohlen.

Falls bei einem Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist, muss die individuell berechnete, reduzierte Dosis an den Tagen 1 und 2 des jeweiligen Therapiezyklus verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Schwere Knochenmarksuppression und starke Blutbildveränderungen (Abfall der Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte auf < 3.000/µl bzw. < 75.000/µl)
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukozytopenie
- Gelbfieberimpfung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei Patienten, die mit Bendamustinhydrochlorid behandelt werden, kann es zu einer Myelosuppression kommen. Im Falle einer behandlungsbedingten Myelosuppression müssen Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und neutrophile Granulozyten mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Vor Beginn des nächsten Therapiezyklus sollten die folgenden Parameter erreicht worden sein: Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte > 4.000/µl bzw. > 100.000/µl.

Infektionen

Unter Bendamustinhydrochlorid sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, einschließlich bakterieller Infektionen (Sepsis, Pneumonie) und Infektionen durch opportunistische Erreger wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und Cytomegalovirus (CMV). Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), darunter tödlich verlaufende, wurden nach Anwendung von Bendamustin hauptsächlich in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab berichtet. Die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann für mindestens 7 -9 Monate nach Behandlungsende zu einer verlängerten Lymphozytopenie (< 600/µl) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/µl) führen. Bei Kombination von Bendamustinhydrochlorid mit Rituximab ist die Lymphozytopenie und die CD4-positive T-Zell-Depletion stärker ausgeprägt. Patienten mit Lymphopenie und einer niedrigen CD4-positiven T-Zell-Anzahl nach der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen. Im Falle niedriger CD4-positiver T-Zell-Anzahl (< 200/µl) ist eine Prophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP) zu erwägen. Alle Patienten sind über den gesamten Behandlungsverlauf auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsproblemen zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, neue Anzeichen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, unverzüglich zu melden. Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen sollte die Beendigung der Therapie mit Bendamustinhydrochlorid erwogen werden.

Bei der Differenzialdiagnose von Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlechternden neuronalen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen ist an eine PML zu denken. Bei Verdacht auf PML sind geeignete diagnostische Untersuchungen vorzunehmen und ist die Behandlung bis zum Ausschluss einer PML zu unterbrechen.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus ist eine Reaktivierung einer Hepatitis B aufgetreten, nachdem diese Patienten Bendamustinhydrochlorid erhalten haben. Einige dieser Fälle führten zu akutem Leberversagen oder verliefen tödlich. Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid begonnen wird. Spezialisten für Lebererkrankungen und Spezialisten für die Behandlung von Hepatitis B sind bei Patienten mit einem positiven Test auf Hepatitis B (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) vor Behandlungsbeginn sowie bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf Hepatitis B getestet werden, zu Rate zu ziehen. HBV-Träger, bei denen eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid erforderlich ist, sind während der gesamten Behandlungsdauer und mehrere Monate nach Ende der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählen Ausschlag, schwere kutane Reaktionen und bullöses Exanthem. Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden. Die Patienten sind auf die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen durch ihre Ärzte hinzuweisen und aufzufordern, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn diese Symptome bei ihnen auftreten. Einige Ereignisse traten unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Krebstherapien auf, sodass der genaue Zusammenhang nicht gesichert ist. Wenn Hautreaktionen auftreten, können diese progredient sein und sich bei fortgesetzter Behandlung verstärken. Bei progredienten Hautreaktionen ist die Behandlung mit Bendamustin medac zu unterbrechen oder abubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abubrechen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) bei Patienten beobachtet, die mit Bendamustinhaltigen Therapien behandelt wurden. Für alle Patienten werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen, insbesondere für solche mit Hautkrebsrisikofaktoren.

Herzerkrankungen

Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid muss die Kaliumkonzentration im Blut von Patienten mit Herzerkrankungen engmaschig überwacht und bei $K^+ < 3,5 \text{ mÄq/l}$ Kalium supplementiert werden; zudem sind Kontrollen mittels EKG erforderlich.

Unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind tödlich verlaufende Fälle von Myokardinfarkt und Herzversagen mitgeteilt worden. Patienten mit aktuellen oder in der Vergangenheit liegenden Herzerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

Übelkeit, Erbrechen

Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann ein Antiemetikum gegeben werden.

Tumorlyse-Syndrom

In den klinischen Studien wurde in Verbindung mit der Bendamustinhydrochlorid-Therapie ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) bei Patienten beschrieben. Dieses setzt tendenziell innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Bendamustinhydrochlorid ein; ohne entsprechende Behandlung kann es zu akutem Nierenversagen führen und tödlich verlaufen. Zu den Präventionsmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung sowie eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem der Kalium- und Harnsäurespiegel, und vor der Therapie sollte die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) in Erwägung gezogen werden. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Bendamustin und Allopurinol wurden jedoch wenige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Anaphylaxie

Infusionsreaktionen auf Bendamustinhydrochlorid traten in klinischen Studien häufig auf. Die Symptome sind im Allgemeinen leicht und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Juckreiz und Ausschlag. In seltenen Fällen traten schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf. Die Patienten müssen nach dem ersten Therapiezyklus nach Symptomen befragt werden, die auf Infusionsreaktionen hindeuten. Bei Patienten, die zuvor bereits Infusionsreaktionen zeigten, müssen für die weiteren Therapiezyklen Präventivmaßnahmen erwogen werden, wie etwa Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroide.

Patienten mit allergischen Reaktionen des Schweregrades 3 oder höher wurden nicht erneut exponiert.

Empfängnisverhütung

Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.

Frauen dürfen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung nicht schwanger werden.

Männliche Patienten dürfen während der Behandlung und 3 Monate danach kein Kind zeugen. Da eine

dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollten sich die Patienten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Samenkonservierung beraten lassen.

Paravasate

Eine paravasale Injektion muss sofort abgebrochen werden. Nach kurzer Aspiration muss die Nadel entfernt werden. Danach sollte die betroffene Gewebestelle gekühlt und der Arm hoch gelagert werden. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen wie die Gabe von Corticosteroiden zeigen keinen eindeutigen Nutzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen *in vivo* durchgeführt.

Bei Anwendung von Bendamustin medac in Kombination mit myelosuppressiven Arzneimitteln kann sich die Wirkung von Bendamustin medac und/oder der begleitend angewendeten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärken. Grundsätzlich können alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, die Toxizität von Bendamustin medac erhöhen.

Die Kombination von Bendamustin medac mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann eine übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation zur Folge haben.

Zytostatika können die Antikörperbildung nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff reduzieren und so das Infektionsrisiko erhöhen, was letale Folgen haben kann. Bei Patienten, die bereits durch die Grunderkrankung immunsupprimiert sind, ist dieses Risiko erhöht.

Das Cytochrom P450 (CYP) 1A2-Isoenzym ist am Stoffwechsel von Bendamustin beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Cimetidin sind daher potenziell möglich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potentials von Bendamustin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Bendamustin medac und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Bendamustin medac und für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Daten zur Anwendung von Bendamustin medac bei schwangeren Frauen. In den präklinischen Studien war Bendamustinhydrochlorid embryo-/fetoletal, teratogen und genotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft darf Bendamustin medac nicht angewendet werden, sofern es nicht unbedingt notwendig ist. Die Schwangere sollte über das Risiko für den Fetus informiert werden. Falls eine Behandlung mit Bendamustin medac während der Schwangerschaft unbedingt erforderlich ist oder falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, muss die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Es sollte auch die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht. Daher ist Bendamustin medac während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das Stillen muss während der Behandlung mit Bendamustin medac unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da infolge der Therapie mit Bendamustin medac eine dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollten sich die Patienten vor Beginn der Behandlung über eine Samenkonservierung beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bendamustinhydrochlorid hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Fälle von Ataxie, peripherer Neuropathie und Somnolenz wurden während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Führen eines Fahrzeuges und das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Bendamustinhydrochlorid sind hämatologische Nebenwirkungen (Leukopenie, Thrombopenie), Dermatotoxizität (allergische Reaktionen), konstitutionelle Symptome (Fieber) und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle fasst die Daten mit Bendamustinhydrochlorid zusammen.

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion NNB, einschließlich Infektion durch opportunistische Erreger (z. B. Herpes zoster, Cytomegalievirus, Hepatitis B)		Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie	Sepsis	Pneumonie primär atypisch	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorlysesyndrom	Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie NNB, Thrombozytopenie, Lymphopenie	Blutung, Anämie, Neutropenie	Panzytopenie	Knochenmarkversagen	Hämolyse	

Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit NNB		Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktoide Reaktion	Anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit, Schwindel		Somnolenz, Aphonie	Geschmacksstörung, Parästhesie, Periphere sensorische Neuropathie, Anticholinerges Syndrom, Neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herzerkrankungen		Herzfunktionsstörung wie Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmie	Perikarderguss, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz		Tachykardie	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenfunktionsstörung			Lungenfibrose	Pneumonitis, alveoläre Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Obstipation, Stomatitis			Hämorrhagische Ösophagitis, Gastrointestinalblutung	
Leber- und Gallenerkrankungen						Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hauterkrankungen NNB, Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, Makulopapulöser Ausschlag, Hyperhidrosis		Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und

						systemischen Symptomen (DRESS*)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen, nephrogener Diabetes insipidus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö			Infertilität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung, Ermüdung, Fieber	Schmerz, Schüttelfrost, Dehydratation, Anorexie			Versagen mehrerer Organe	
Untersuchungen	Hämoglobin erniedrigt, Kreatinin erhöht, Harnstoff erhöht	AST erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Bilirubin erhöht, Hypokaliämie				

NNB = Nicht näher bezeichnet

(* = Kombinationstherapie mit Rituximab)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen vereinzelte Berichte über Nekrose nach einer versehentlichen extravaskulären Verabreichung sowie über Tumorlyse-Syndrom und Anaphylaxie vor.

Das Risiko für ein myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämien ist bei Patienten, die mit alkylierenden Wirkstoffen (einschließlich Bendamustin) behandelt werden, erhöht. Die sekundäre Malignität kann mehrere Jahre nach Absetzen der Chemotherapie auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Anwendung einer 30-minütigen Infusion von Bendamustinhydrochlorid alle 3 Wochen betrug die maximal tolerierbare Dosis (MTD) 280 mg/m². Es traten kardiale Ereignisse des CTC-Schweregrades 2 auf, die den ischämischen EKG-Veränderungen entsprachen und als dosislimitierend betrachtet wurden.

In einer späteren Studie mit einer alle 3 Wochen erfolgenden 30-minütigen Infusion von Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2 betrug die MTD 180 mg/m². Die dosislimitierende

Toxizität war eine Thrombozytopenie des Schweregrades 4. Kardiale Toxizität war bei diesem Therapieschema nicht dosislimitierend.

Gegenmaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot. Als wirksame Gegenmaßnahmen zur Kontrolle der hämatologischen Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrate) durchgeführt oder hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden.

Bendamustinhydrochlorid und seine Metaboliten sind nur in geringem Maße dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel,
ATC-Code: L01AA09

Bendamustinhydrochlorid ist ein alkylierendes Antitumormittel mit einzigartiger Aktivität. Die antineoplastische und zytozide Wirkung von Bendamustinhydrochlorid beruht im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gehemmt. Die Antitumorstoffwirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in mehreren Studien *in vitro* an verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) und *in vivo* an verschiedenen experimentellen Tumormodellen von Maus, Ratte und Mensch (Melanom, Mammakarzinom, Sarkom, Lymphom, Leukämie und kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen werden.

Bendamustinhydrochlorid zeigte bei humanen Tumorzelllinien ein Aktivitätsprofil, das sich von dem anderer alkylierender Mittel unterscheidet. Der Wirkstoff zeigt keine oder nur sehr geringe Kreuzresistenz in menschlichen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen. Dies ist zumindest teilweise durch eine vergleichsweise lang anhaltende Interaktion mit der DNS zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass keine vollständige Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen, Alkylantien oder Rituximab besteht. Die Zahl der beurteilten Patienten ist allerdings gering.

Chronische lymphatische Leukämie

Die Indikation zur Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie wird durch eine einzelne offene Studie gestützt, in der Bendamustin im Vergleich zu Chlorambucil untersucht wurde. In diese prospektive, multizentrische, randomisierte Studie wurden 319 bislang unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) eingeschlossen. Während der in beiden Armen über 6 Zyklen durchgeführten Behandlung wurde die Erstlinientherapie mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 (BEN) mit einer Behandlung mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (CLB) verglichen. Die Patienten erhielten Allopurinol zur Vorbeugung gegen ein Tumorlyse-Syndrom.

Die Patienten unter BEN zeigten ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten mit CLB-Behandlung (21,5 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$ bei der letzten Nachuntersuchung). Die allgemeine Überlebensrate war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (der Median wurde nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer war 19 Monate unter BEN und 6 Monate mit CLB-Behandlung ($p < 0,0001$). Bei der Bewertung der Sicherheit zeigten beide Therapiearme hinsichtlich der Art oder der Häufigkeit keine unerwarteten Nebenwirkungen. Die Dosis von BEN wurde bei 34 % der Patienten reduziert. Die Behandlung mit BEN wurde bei 3,9 % der Patienten aufgrund allergischer Reaktionen abgesetzt.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom

Die Indikation indolentes Non-Hodgkin-Lymphom beruht auf zwei unkontrollierten Phase-II-Studien. In einer prospektiven, multizentrischen, offenen Schlüsselstudie wurden 100 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatten, mit BEN als Monotherapie behandelt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der vorherigen Rituximab enthaltenden Zyklen betrug 2. Entweder hatten die Patienten auf die Therapie mit Rituximab nicht angesprochen, oder die Erkrankung war innerhalb von 6 Monaten nach der Rituximab-Behandlung fortgeschritten. Die Dosis von BEN betrug 120 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 und war für mindestens 6 Therapiezyklen geplant. Die Therapiedauer war vom Ansprechen abhängig (6 geplante Therapiezyklen). Nach der Beurteilung durch einen unabhängigen Prüfungsausschuss betrug die Gesamtansprechrate 75 %, davon 17 % mit vollständiger (CR und CRu) und 58 % mit partieller Remission. Die mediane Remissionsdauer betrug 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Therapieschema wurde BEN im Allgemeinen gut vertragen.

Diese Indikation wird durch eine weitere prospektive, multizentrische, offene Studie mit 77 Patienten gestützt. Die Patientenpopulation war heterogener und umfasste Patienten mit indolentem oder transformiertem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatten. Die Patienten hatten innerhalb von 6 Monaten nicht auf die Behandlung mit Rituximab angesprochen oder es waren bei früheren Behandlungen mit Rituximab Nebenwirkungen aufgetreten. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der Rituximab enthaltenden Zyklen betrug 2. Die Gesamtansprechrate betrug 76 % bei einer medianen Remissionsdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95 % CI 22,1, 43,1]).

Multiplres Myelom

In eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) eingeschlossen. Die Erstlinientherapie mit Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit Prednison (BP) wurde mit einer Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Dosis war entweder Bendamustinhydrochlorid 150 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2, oder Melphalan 15 mg/m² i.v. am Tag 1, jeweils in Kombination mit Prednison. Die Behandlungsdauer war vom Ansprechen abhängig und betrug durchschnittlich 6,8 Zyklen im BP-Arm und 8,7 Zyklen im MP-Arm.

Bei den Patienten unter BP-Therapie war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit länger als bei den Patienten unter MP (15 [95 % CI 12-21] versus 12 [95 % CI 10-14] Monate) (p = 0,0566). Ein Therapieversagen trat unter BP median nach 14 Monaten und unter MP median nach 9 Monaten auf. Die Remissionsdauer betrug unter BP 18 Monate und unter MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant (35 Monate unter BP vs. 33 Monate unter MP). In beiden Therapiearmen entsprach die Verträglichkeit dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels, bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ nach 30-minütiger i.v.-Infusion von 120 mg/m² KOF betrug 28,2 Minuten (12 Patienten).

Nach 30-minütiger i.v.-Infusion betrug das zentrale Verteilungsvolumen 19,3 l. Nach einer i.v.-Bolusinjektion betrug das Verteilungsvolumen 15,8 l – 20,5 l im Fließgleichgewicht.

Mehr als 95 % des Wirkstoffs wird an Plasmaproteine gebunden (hauptsächlich Albumin).

Biotransformation

Die Clearance von Bendamustin erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxybendamustin. An der Bildung von N-Desmethyl-Bendamustin und Gamma-Hydroxy-Bendamustin durch die hepatische Metabolisierung ist das Cytochrom P450 (CYP) 1A2-Isoenzym beteiligt. Bendamustin wird außerdem wesentlich durch Konjugation an Glutathion metabolisiert.

In vitro ist Bendamustin kein Hemmer von CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4.

Elimination

Die mittlere Gesamt-Clearance nach 30-minütiger i.v.-Infusion von 120 mg/m² KOF bei 12 Patienten betrug 639,4 ml/Minute. Etwa 20 % der verabreichten Dosis wurden innerhalb von 24 Stunden im Harn wieder gefunden. Für die im Harn ausgeschiedenen Mengen ergab sich folgende Reihenfolge: Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidierte Metabolit > N-Desmethyl-Bendamustin. In die Galle werden hauptsächlich polare Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit 30 – 70 % Tumorbefall der Leber und leicht eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin < 1,2 mg/dl) war die Pharmakokinetik nicht verändert. Es gab hinsichtlich C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, des Verteilungsvolumens und der Clearance keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. Zwischen der AUC und der Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin besteht eine umgekehrte Korrelation zum Serum-Bilirubinspiegel.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Hinsichtlich C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, des Verteilungsvolumens und der Clearance zeigte sich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion.

Ältere Patienten

In die pharmakokinetischen Studien wurden Probanden bis zu einem Alter von 84 Jahren eingeschlossen. Ein höheres Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bendamustin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Histologische Untersuchungen bei Hunden zeigten makroskopisch feststellbare Hyperämien der Schleimhäute und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Mikroskopische Untersuchungen zeigten umfangreiche Veränderungen des lymphatischen Gewebes, die auf eine Immunsuppression hinweisen, tubuläre Veränderungen an Nieren und Testes sowie atrophisch-nekrotische Veränderungen des Prostataepithels.

Studien an Tieren zeigten, dass Bendamustin embryotoxisch und teratogen ist.

Bendamustin induziert Chromosomenaberrationen und ist sowohl *in vivo* als auch *in vitro* mutagen. In Langzeitstudien an weiblichen Mäusen war Bendamustin kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Infusionslösung

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung 3,5 Stunden bei 25 °C/60 % relativer Luftfeuchtigkeit und 2 Tage bei 2 °C bis 8 °C in Polyethylenbeuteln chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

25-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit Schnappdeckelverschluss.

50-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Braunglas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit Schnappdeckelverschluss.

Die 25-ml-Durchstechflaschen enthalten 25 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 1, 5, und 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Die 50-ml-Durchstechflaschen enthalten 100 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung von Bendamustinhydrochlorid müssen eine Inhalation und ein Haut- bzw. Schleimhautkontakt vermieden werden (Handschuhe und Schutzkleidung tragen!). Kontaminierte Körperstellen müssen gründlich mit Wasser und Seife abgespült werden, betroffene Augen sind mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (unter Laminar-Air-Flow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, absorbierender Einmalfolie. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und anschließend durch intravenöse Infusion verabreicht werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

1. Rekonstitution

Das Pulver muss sofort nach dem Öffnen der Durchstechflasche rekonstituiert werden.

Jede Durchstechflasche Bendamustin medac mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.

Jede Durchstechflasche Bendamustin medac mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.

Das rekonstituierte Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid pro ml und hat das Aussehen einer klaren, farblosen Lösung.

2. Verdünnung

Sobald eine klare Lösung vorliegt (in der Regel nach 5 – 10 Minuten), die empfohlene Gesamtdosis von Bendamustin medac sofort mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnen, um ein Endvolumen von etwa 500 ml zu erhalten.

Bendamustin medac darf außer mit 0,9 %iger NaCl-Lösung mit keiner anderen Injektionslösung verdünnt werden.

3. Verabreichung

Die Lösung wird als intravenöse Infusion über 30 – 60 Minuten verabreicht.

Die Durchstechflaschen sind nur zur Einmalverwendung vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

95677.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.12.2015

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig