

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.

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.

Lyophilisiertes Pulver oder Lyophilisatkuchen, weiß bis cremefarben.

pH-Wert: 2,5 – 3,5

Osmolalität: 200 – 320 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

First-Line-Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine chemotherapeutische Fludarabin-Kombinationstherapie nicht geeignet ist.

Bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom als Monotherapie bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Rituximab bzw. einem Rituximab-haltigen Regime oder innerhalb von 6 Monaten danach eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Front-Line-Behandlung bei multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid- oder Bortezomib-haltigen Regimes ausschließt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie

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

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die refraktär gegenüber Rituximab sind
120 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen mindestens 6-mal.

Multiplles Myelom

120 – 150 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; 60 mg/m² Körperoberfläche Prednison i.v. oder per os an den Tagen 1 bis 4; alle 4 Wochen mindestens 3-mal.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumbilirubin < 1,2 mg/dl) keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Serumbilirubin 1,2 – 3,0 mg/dl) wird eine Dosisreduktion von 30 % empfohlen.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendamustinhydrochlorid bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Aktuell verfügbare Daten sind für eine Dosierungsempfehlung nicht ausreichend.

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (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 mit der Anwendung von Chemotherapeutika erfolgen.

Eine schlechte Knochenmarkfunktion steht mit einer verstärkten, durch die Chemotherapie bedingten hämatologischen Toxizität in Zusammenhang. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die Leukozyten und/oder Thrombozyten auf Werte < 3 000/μl bzw. < 75 000/μl abgefallen sind (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung sollte abgebrochen oder verschoben werden, wenn die Leukozyten und/oder Thrombozyten auf Werte < 3 000/μl bzw. < 75 000/μl abfallen. Die Behandlung kann nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf > 4 000/μl und der Thrombozytenwerte auf > 100 000/μl fortgesetzt werden.

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

Im Falle nicht-hämatologischer Toxizitätsreaktionen muss sich eine entsprechende Dosisreduktion am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus orientieren. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 wird eine Dosisreduktion um 50% empfohlen. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 4 wird eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. Falls bei einem Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist, muss die individuell berechnete, reduzierte Dosis an den Tagen 1 und 2 des entsprechenden Therapiezyklus verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor 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 (Serumbilirubin > 3,0 mg/dl)
- Gelbsucht
- schwere Knochenmarksuppression und starke Blutbildveränderungen (Abfall der Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte auf < 3 000/ μ l bzw. < 75 000/ μ l)
- 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 zumindest wöchentlich kontrolliert werden. Vor Einleitung des nächsten Therapiezyklus ist die Erreichung der folgenden Parameter empfohlen: Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte > 4 000/ μ l bzw. > 100 000/ μ l.

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 Cytomegalievirus (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 Beendigung der Behandlung zu einer verlängerten Lymphozytopenie (< 600/ μ l) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/ μ l) führen. Lymphozytopenie und eine verminderte Zahl an CD4-positiven T-Zellen sind stärker ausgeprägt, wenn Bendamustin mit Rituximab kombiniert wird. 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/ μ l) 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 in Erwägung gezogen 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.

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.

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 zählten Ausschlag, schwere kutane Reaktionen und bullöses Exanthem. Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktionen 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 ihren 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 Kabi zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.

Herzerkrankungen

Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid muss bei Patienten mit Herzerkrankungen die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig überwacht werden und bei $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ muss Kalium zugeführt und das EKG kontrolliert werden.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurden Todesfälle durch Herzinfarkt und Herzversagen berichtet. Patienten mit aktueller oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzerkrankung sollten engmaschig überwacht werden.

Übelkeit, Erbrechen

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

Tumorlysesyndrom

Ein Tumorlysesyndrom (TLS) unter Behandlung mit Bendamustin wurde bei Patienten in klinischen Studien berichtet. Dieses kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Bendamustin einsetzen; ohne entsprechende Behandlung kann es zu akutem Nierenversagen führen und tödlich verlaufen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung und eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem des Kalium- und Harnsäurespiegels, und vor der Therapie sollte die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) in Erwägung gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bendamustin und Allopurinol wurde über wenige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Anaphylaxie

Reaktionen auf eine Infusion von Bendamustinhydrochlorid traten in klinischen Prüfungen häufig auf. Die Symptome sind in der Regel leicht und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Pruritus und

Hautausschlag (Rash). In seltenen Fällen kam es zu schweren anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen. Die Patienten müssen nach ihrem ersten Therapiezyklus zu Symptomen befragt werden, die auf eine Infusionsreaktion hinweisen. Sind bei Patienten früher Reaktionen auf eine Infusion aufgetreten, müssen für die weiteren Therapiezyklen Maßnahmen zur Vermeidung schwerer Reaktionen wie die Gabe von Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroiden in Betracht gezogen werden.

Patienten mit allergischen (allergieartigen) Reaktionen Grad 3 oder schwerer wurden in der Regel nicht erneut dem Wirkstoff ausgesetzt.

Empfängnisverhütung

Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.

Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Bendamustin müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Bendamustin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Bendamustin wird Männern mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Bendamustin eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Da eine irreversible Infertilität möglich ist, sollen sie sich vor Behandlungsbeginn ggf. bezüglich einer Spermien-Konservierung beraten lassen.

Extravasation

Eine extravaskuläre Injektion muss sofort abgebrochen werden. Die Kanüle ist nach kurzer Aspiration zu entfernen. Anschließend muss das betroffene Gewebeareal gekühlt werden. Dabei ist der Arm hoch zu lagern. Der Vorteil weitergehender Maßnahmen wie die Gabe von Kortikosteroiden ist unsicher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

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

Die Kombination von Bendamustin mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann zu einer übermäßigen Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation führen.

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

Das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym ist am Stoffwechsel von Bendamustin beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Eine potenzielle Interaktion mit CYP1A2-Hemmern, wie z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir und Cimetidin ist daher gegeben.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis von Bendamustin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern, die mit Bendamustin Kabi behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach deren Ende kein Kind zu zeugen. Vor Beginn der Behandlung sollte, aufgrund der Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit infolge der Therapie mit Bendamustin Kabi, eine Beratung über eine Spermienkonservierung erfolgen.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht, ist Bendamustin Kabi in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Bendamustin Kabi muss abgestillt werden.

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

Bendamustinhydrochlorid hat erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurde über Ataxie, periphere Neuropathie und Somnolenz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie bei Auftreten dieser Symptome potenziell gefährliche Aktivitäten, wie das Lenken eines Fahrzeuges und das Bedienen von Maschinen vermeiden sollten.

4.8 Nebenwirkungen

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

Aus der folgenden Tabelle sind die Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich.

Systemorgan- klasse nach MedDRA	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegent- lich ≥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 Infektionen durch opportunistische Erreger (z. B. Herpes Zoster,		Pneumo- cystis jirovecii Pneumonie	Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	

Systemorgan- klasse nach MedDRA	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegent- lich ≥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)
	Cytomegalievirus, Hepatitis B)					
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorlyse- syndrom	Myelodys- plastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie NNB, Thrombo- zytopenie, Lymphopenie	Hämorrhagie, Anämie, Neutropenie	Panzyto- penie	Knochenmark- versagen	Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind- lichkeit NNB		Anaphy- laktische Reaktion, anaphy- laktoide Reaktion	Anaphylak- tischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schlaflosigkeit Schwindel		Somnolenz, Aphonie	Geschmacks- störung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholiner- ges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herz- erkrankungen		Herzfunktions- störung, wie Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmien	Perikard- erguss, Myokard- infarkt, Herzver- sagen		Tachykardie	Vorhofflimmern
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislauf- versagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungen- funktions- störung			Lungenfibrose	Pneumonitis, pulmonale alveoläre Hämorrhagie
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Obstipation, Stomatitis			Hämorr- hagische Ösophagitis, gastro-	

Systemorgan- klasse nach MedDRA	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegent- lich ≥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)
					intestinale Blutung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Alopezie, Haut- erkrankungen NNB, Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulo- papulärer Ausschlag (Rash), Hyperhidrosis		Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel- reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen, Diabetes insipidus renalis
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		Amenorrhö			Unfruchtbar- keit	
Leber- und Gallen- erkrankungen						Leberversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Schleimhautent- zündung, Müdigkeit, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydratation Anorexie			Multiorgan- versagen	
Untersuchungen	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokalämie				

NNB = nicht anderweitig spezifiziert
(*= Kombinationstherapie mit Rituximab)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen vereinzelte Berichte über Nekrose nach einer versehentlichen extravaskulären Verabreichung sowie über Tumorlysesyndrom 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach einmaliger Verabreichung einer 30-minütigen Infusion von Bendamustinhydrochlorid alle 3 Wochen betrug die maximal tolerierbare Dosis (MTD) 280 mg/m². Es traten kardiale Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad 2 auf, die ischämischen EKG-Veränderungen entsprachen und als dosislimitierend erachtet wurden.

In einer späteren Studie mit einer 30-minütigen Infusion von Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2 alle 3 Wochen betrug die MTD 180 mg/m². Die dosislimitierende Toxizität war eine Thrombopenie Grad 4. Die kardiale Toxizität war bei dieser Therapie 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 Metabolite sind nur in geringem Maße dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, alkylierende Mittel

ATC-Code: L01AA09

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende antineoplastische Substanz 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 antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in einigen *in-vitro*-Studien an verschiedenen humanen Tumorzell-Linien (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) und auch *in-vivo* an verschiedenen experimentellen Tumormodellen von Maus, Ratte und Mensch (Melanom, Mammakarzinom, Sarkom, Lymphom, Leukämie und kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen werden.

Bendamustinhydrochlorid zeigt bei humanen Tumorzelllinien ein Aktivitätsprofil, das sich von jenem anderer alkylierender Wirkstoffe unterscheidet. Der Wirkstoff zeigt keine oder nur sehr geringe

Kreuzresistenz in menschlichen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen. Dies ist teilweise durch eine im Vergleich zu anderen alkylierenden Substanzen länger anhaltende Interaktion mit DNS zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass keine komplette Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen, alkylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings gering.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Die Indikation chronisch-lymphatische Leukämie wird durch eine offene Studie, in der Bendamustin im Vergleich zu Chlorambucil untersucht wird, unterstützt. In diese prospektive, multizentrische, randomisierte Studie wurden 319 bislang unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronisch-lymphatischer Leukämie im Stadium Binet B oder C aufgenommen. Die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 (BEN) wurde mit einer Behandlung mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (CLB) während 6 Therapiezyklen in beiden Armen verglichen. Die Patienten erhielten Allopurinol zur Vorbeugung gegen ein Tumorlysesyndrom. Die Patienten mit BEN zeigten ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten mit CLB-Behandlung bei der letzten Nachuntersuchung (21,5 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$). Die allgemeine Überlebensrate war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (der Median wurde nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer war 19 Monate mit BEN und 6 Monate mit CLB ($p < 0,0001$). Bei der Bewertung der Verträglichkeit zeigten beide Therapiearme weder hinsichtlich der Art noch hinsichtlich der Häufigkeit unerwartete, unerwünschte Wirkungen. 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 nichtkontrollierten Phase II-Studien. In einer prospektiven, multizentrischen, offenen Pivotal-Studie 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 Therapiezyklen mit Chemotherapie oder biologischer Therapie erhalten und hatten median 2 vorhergehende Zyklen mit einer Rituximab enthaltenden Therapie erhalten. Die Patienten hatten nicht auf die Vortherapie mit Rituximab angesprochen und waren progredient innerhalb von 6 Monaten. 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). Bei Beurteilung durch einen unabhängigen Bewertungsausschuss betrug die Gesamtansprechrates 75 %, 17 % mit vollständigem (CR und CRu) und 58 % mit partiellem Ansprechen. Die mediane Remissionsdauer betrug 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Therapieschema wurde BEN generell gut vertragen.

Diese Indikation wird durch eine weitere prospektive, multizentrische, offene Studie mit 77 Patienten unterstützt. Die Patienten-Population war heterogen inklusive: Indolentes oder transformiertes B-cell-Non-Hodgkin Lymphom, refraktär auf Rituximab-Mono- oder Kombinationstherapie. Die Patienten hatten innerhalb von 6 Monaten nicht auf die Behandlung mit Rituximab angesprochen oder es traten bei früheren Behandlungen mit Rituximab Nebenwirkungen auf. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie erhalten. Die Anzahl der Rituximab enthaltenden Zyklen betrug median 2. Die Gesamtansprechrates auf BEN betrug 76 % bei einer medianen Ansprechdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95 % CI 22,1, 43,1]).

Multiplles Myelom

In eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom (Stadium II mit Progression oder Stadium III nach Durie-Salmon) aufgenommen. Die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit Prednison (BP) wurde mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Nebenwirkungsprofil des jeweiligen Arzneimittels bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm. Die Dosis betrug 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 in der BP-Gruppe und 8,7 Zyklen in der MP-Gruppe.

Die Patienten mit einer BP-Therapie überlebten im Median länger ohne Progression als die Patienten mit MP (15 [95 % CI 12 – 21] versus 12 [95 % CI 10 – 14] Monate) ($p=0,0566$). Ein Therapieversagen trat mit BP nach median 14 Monaten und mit MP nach median 9 Monaten auf. Die Remissionsdauer betrug mit BP 18 Monate und mit MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant (35 Monate mit BP vs. 33 Monate mit MP). Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Nebenwirkungsprofil des jeweiligen Arzneimittels bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

Nach 30-minütiger i.v. Infusion betrug das zentrale Verteilungsvolumen 19,3 l. Unter Steady-State-Bedingungen nach einer i.v. Bolusinjektion betrug das Verteilungsvolumen 15,8 – 20,5 l.

Mehr als 95 % wird an Plasmaproteine gebunden (vor allem Albumin).

Biotransformation

Die Clearance von Bendamustin erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxybendamustin. An der hepatischen Metabolisierung zu N-Desmethyl-Bendamustin und Gamma-Hydroxy-Bendamustin ist das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym beteiligt. Bendamustin wird weiters wesentlich durch Konjugation an Glutathion metabolisiert. Bendamustin hemmt in-vitro nicht 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 Körperoberfläche bei 12 Patienten betrug 639,4 ml/min. Etwa 20 % der verabreichten Dosis wurden im Harn innerhalb von 24 Stunden wieder gefunden. Für die im Harn ausgeschiedenen Mengen ergab sich folgende Reihenfolge: Monohydroxybendamustin > Bendamustin > Dihydroxybendamustin > oxidiertes Metabolit > N-Desmethyl-Bendamustin.

In die Galle werden hauptsächlich polare Metabolite ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit 30 – 70 % Tumorbefall der Leber und leicht eingeschränkter Leberfunktion (Serumbilirubin < 1,2 mg/dl) war die Pharmakokinetik nicht verändert. Es gab hinsichtlich C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2B}$, Verteilungsvolumen und Clearance keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. AUC und Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin sind umgekehrt proportional zu Serumbilirubin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion hinsichtlich C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2B}$, Verteilungsvolumen und Clearance.

Ältere Patienten

In die pharmakokinetischen Studien waren Personen 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, mit möglicher Relevanz für die klinische Anwendung, wurden nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren unter Exposition klinisch üblicher Dosierungen beobachtet:

Histologische Untersuchungen bei Hunden zeigten makroskopisch feststellbare Mukosahyperämien und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Mikroskopische Untersuchungen zeigten umfangreiche Veränderungen des lymphatischen Gewebes, die eine Immunsuppression kennzeichnen, 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

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

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Das Pulver muss sofort nach Öffnen der Durchstechflasche rekonstituiert werden.

Das rekonstituierte Konzentrat muss sofort mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Infusionslösung

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

Aus mikrobiologischer Sicht muss die Lösung sofort verwendet werden. Erfolgt die Verwendung nicht sofort, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen beim Anwender. Diese werden im Normalfall nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml oder 50 ml Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Glas Typ I mit Chlorobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit grünem oder blauem Aluminium-Flip-off Verschluss.

20 ml Durchstechflaschen enthalten 25 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 1, 5, 10 oder 20 Durchstechflaschen erhältlich.

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 Bendamustin Kabi müssen Inhalation und Haut- bzw. Schleimhautkontakt vermieden werden (durch Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung). Kontaminierte Körperstellen sollten gründlich mit Wasser und Seife gespült und gereinigt werden, das Auge ist mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheits-werkbänken (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 dann über eine intravenöse Infusion verabreicht werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

1. Rekonstitution

Jede Bendamustin Kabi Durchstechflasche mit 25 mg Bendamustinhochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren.

Jede Bendamustin Kabi Durchstechflasche mit 100 mg Bendamustinhochlorid ist unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren.

Das rekonstituierte Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhochlorid pro ml und hat das Aussehen einer klaren farblosen bis schwach gelben Lösung.

2. Verdünnung

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

Bendamustin Kabi darf außer mit 9 mg/ml (0,9 %) 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 zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137086

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.07.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.06.2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. REZEPTPFLICHT/APORTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.