

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 mosm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

First-Line-Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie nicht geeignet ist.

Monotherapie bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer rituximabhaltigen Therapie.

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 bortezomibhaltigen Regimes ausschließt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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.

Multiples 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 Abschnitte 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 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 in 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 abgesetzt oder verschoben werden, falls 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 wieder fortgesetzt werden.

Die Nadir-Werte für Leukozyten und Thrombozyten werden 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 nicht-hämatologischer Toxizitätsreaktionen orientiert sich eine entsprechende Dosisreduktion am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus. 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 Ta-

gen 1 und 2 des jeweiligen 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/μl bzw. < 75.000/μl)
- größere chirurgische Eingriffe innerhalb 30 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukozytopenie
- Gelbfieberimpfung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die AnwendungMyelosuppression

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/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 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/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 Atembe-

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

Fresenius Kabi

schwerden, 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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) bei Patienten beobachtet, die mit Bendamustin-haltigen 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 zählen 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 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 Kabi zu unter-

brechen oder abubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzu- brechen.

Herzkrankungen

Unter der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid ist die Kaliumkonzentration im Blut der Patienten mit Herzkrankungen engmaschig zu überwachen; bei $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ sind Kaliumsupplemente zu geben und EKG-Messungen durchzuführen.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurden Todesfälle durch Herzinfarkt und Herzversagen berichtet. Patienten mit aktueller oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzkrankung 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 setzt gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Bendamustin ein und kann ohne entsprechende Behandlung zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung und eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem der Kaliumkonzentration und des Harnsäurespiegels, und vor der Therapie sollte die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) in Erwägung gezogen werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bendamustin und Allopurinol wurden einige 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 Kortikosteroiden, 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 sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind

zeugen. 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. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen, etwa die Gabe von Kortikosteroiden, zeigen keinen eindeutigen Nutzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in-vivo*-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 Bendamustinhydrochlorid mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann in einer übermäßigen Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation resultieren.

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 CYP 1A2-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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung/Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen sowohl vor und während der Behandlung mit Bendamustin Kabi zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Männern, die mit Bendamustin Kabi behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 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 darf 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 Kabi 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 Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei mit Bendamustinhydrochlorid behandelten Patienten

Systemorganklasse nach MedDRA	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*, einschließlich Infektionen durch opportunistische Erreger (einschließlich Herpes zoster, Cytomegalievirus, Hepatitis B)		Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorlysesyndrom	Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombopenie, Lymphopenie	Hämorrhagie, Anämie, Neutropenie	Panzytopenie	Knochenmarksversagen	Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*		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, Arrhythmien	Perikarderguss, Myokardinfarkt, Herzversagen		Tachykardie	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse nach MedDRA	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)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenfunktionsstörung			Lungenfibrose	Pneumonitis, alveoläre Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Obstipation, Stomatitis			Hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hauterkrankungen*, Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulo-papulärer Ausschlag (Rash), Hyperhidrosis		Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö			Unfruchtbarkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen						Leberversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung, Müdigkeit, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydratation, Anorexie			Multiorganversagen	
Untersuchungen	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokaliämie				

* keine genaueren Angaben

Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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, Erythrozytenkon-

zentrate) 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 zytotoxische 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

ges 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 Bendamustinhydrochlorid 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. Entweder hatten die Patienten innerhalb von 6 Monaten auf die Therapie mit Rituximab nicht angesprochen oder hatten in diesem Zeitraum keinen Therapiefortschritt gezeigt. 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 Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate auf BEN betrug 76 % bei einer medianen Ansprechdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95 % CI 22,1, 43,1]).

Multiples 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. Weder die Transplantationsseignung noch Komorbiditäten waren für die Aufnahme in die Studie relevant. 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 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 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 weiterhin 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 Urin innerhalb von 24 Stunden wieder gefunden. Für die über den Urin ausgeschiedenen Mengen ergab sich folgende Reihenfolge: Monohydroxybendamustin > Bendamustin > Dihydroxybendamustin > oxidiert 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, $t_{1/2\beta}$, 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, $t_{1/2\beta}$, 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 (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

Ungeöffnet: 3 Jahre.

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

Fresenius Kabi

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 % relativer 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 vor der Anwendung beim Anwender und würden 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 Sicherheitswerkbanken (Laminar-Air-Flow) mit flüssigkeits- und durchlässiger, 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 Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg
Tel.: +49 6172 686 8200
Fax: +49 6172 686 8239
E-Mail: kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

98209.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt