

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendamustin Baxter 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).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißgraues lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.

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

Primärtherapie bei multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie

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

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die auf Rituximab nicht ansprechen

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

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, über mindestens 3 Wiederholungen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumbilirubin < 1,2 mg/dl) keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Serumbilirubin 1,2–3,0 mg/dl) wird eine Dosisreduktion von 30 % empfohlen.

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrung bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz ist begrenzt.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendamustinhydrochlorid bei Kindern wurden noch nicht nachgewiesen. Die zur Verfügung stehenden Daten reichen nicht aus, um eine Dosierungsempfehlung zu geben.

Ältere Patienten

Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe auch 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, Chemotherapie-induzierten 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 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 Dosisenkung am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 wird eine Dosisenkung 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 jeweiligen Therapiezyklus verabreicht werden.

Anweisungen zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung 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 Veränderungen des Blutbilds (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 Anwendung

Myelosuppression

Bei Patienten, die mit Bendamustinhydrochlorid behandelt werden, kann es zu einer Myelosuppression kommen. Im Falle einer behandlungsbedingten Myelosuppression sind Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Neutrophile zumindest wöchentlich zu kontrollieren. Vor Einleitung des nächsten Therapiezyklus ist es empfehlenswert, folgende Werte zu erzielen: Leukozyten und/oder Thrombozyten > 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). 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-positiv 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. Bei einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/μl) sollte eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii-pneumonie (PJP) in Betracht gezogen werden. 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.

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 Hautreaktionen 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-Syndrom), auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen von ihrem Arzt hingewiesen werden. Die Patienten sollten ebenfalls dazu angeleitet werden, sofort zum Arzt zu gehen, falls sie diese Symptome entwickeln. Einige Ereignisse traten unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Krebstherapien auf, so dass der genaue Zusammenhang nicht gesichert ist. Etwaige Hautreaktionen können progredient sein und es kann bei fortgesetzter Behandlung zu Exazerbationen kommen. Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit Bendamustin Baxter zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.

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.

Unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind tödlich verlaufende Fälle von Myokardinfarkt und Herzversagen mitgeteilt worden.

Patienten mit aktuellen oder in der Vergangenheit liegenden Herzkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

Übelkeit, Erbrechen

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

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten in klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit einer Bendamustinhydrochlorid-Behandlung das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) beschrieben. Dieses setzt gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis

Bendamustin Baxter ein und kann ohne entsprechende Behandlung zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung und einer engmaschigen Überwachung der Blutchemie, vor allem des Kalium- 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 Bendamustinhydrochlorid-Infusion traten in klinischen Studien häufig auf. Die Symptome sind im Allgemeinen leichter Art und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Pruritus und Ausschlag. In seltenen Fällen kam es zu schweren anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen. Die Patienten sind nach dem ersten Therapiezyklus zu Symptomen zu befragen, die eine Reaktion auf eine Infusion vermuten lassen. Bei Patienten, bei denen bereits früher Reaktionen auf eine Infusion aufgetreten sind, sind für die weiteren Therapiezyklen Maßnahmen zur Vermeidung schwerer Reaktionen zu erwägen, etwa die Gabe von Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden.

Patienten mit allergischen (allergieartigen) Reaktionen Grad 3 oder schwerer wurden in der Regel nicht erneut gegenüber dem Wirkstoff exponiert („rechallenged“).

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 dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollten sie sich vor Behandlungsbeginn ggf. bezüglich einer Spermienkonservierung beraten lassen.

Paravasate

Eine paravasale Injektion ist sofort abzubrechen. Die Nadel sollte nach kurzer Aspiration entfernt werden. Danach sollte der betroffene Gewebebereich gekühlt und der Arm hoch gelagert werden. 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 zu exzessiver Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation führen.

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Impfung mit einem Lebendimpfstoff vermindern und das Infektionsrisiko erhöhen, was zum Tode führen kann. Das Risiko ist bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits immungeschwächt sind, erhöht.

Das Isoenzym 1A2 des Cytochroms P450 (CYP) ist am Stoffwechsel von Bendamustin beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Daher können potenzielle Wechselwirkungen mit CYP1A2-Inhibitoren wie z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir oder Cimetidin auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Bendamustinhydrochlorid bei Schwangeren vor. In nicht-klinischen Studien war Bendamustinhydrochlorid embry-/fetoletal, teratogen und genotoxisch (siehe Abschnitt 5.3).

Bendamustinhydrochlorid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Die Mutter ist über das mögliche Risiko für den Fötus zu informieren. Ist eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid unbedingt erforderlich, oder tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, ist die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären und engmaschig zu überwachen. Es sollte auch die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Bendamustin/Bendamustin-Metabolite in die Muttermilch übergehen, ist Bendamustin Baxter in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Bendamustin Baxter muss abgestillt werden.

Fertilität

Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden.

Männern, die mit Bendamustinhydrochlorid 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 Bendamustinhydrochlorid ggf. eine Beratung über eine Spermienkonservierung eingeholt werden.

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. Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurden Ataxie, periphere Neuropathie und Somnolenz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf

hinzuweisen, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen eines Kraftfahrzeugs und das Bedienen von Maschinen zu vermeiden, falls sie entsprechende Nebenwirkungen bemerken.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkung

Die untenstehende Tabelle spiegelt die Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid wider. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOK) aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: 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).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In vereinzelten Fällen wurde nach versehentlicher extravasulärer Verabreichung über Nekrose sowie Tumorlysesyndrom und Anaphylaxie berichtet.

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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid

<u>Systemorgan- klasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (NOS), einschließlich Infektion durch opportunistische Erreger (z. B. 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	Leukozytopenie (NOS), Thrombozytopenie, Lymphopenie	Blutung, Anämie, Neutropenie	Panzytopenie	Knochenmarksversagen	Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (NOS)		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	
Herzkrankungen		Herzfunktionsstörung, z. B. Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmie	Perikarderguss, Myokardinfarkt, Herzversagen		Tachykardie,	<u>Vorhofflimmern</u>
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungenfunktionsstörung			Lungenfibrose	Pneumonitis, pulmonale alveoläre Blutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis			Hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutungen	
Leber- und Gallenerkrankungen						Leberversagen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

<u>Systemorgan- klasse</u>	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>	<u>Nicht bekannt</u>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautveränderungen (NOS), Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulo-papulöses Exanthem, Hyperhidrosis		Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhoe			Unfruchtbarkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung, Erschöpfung, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydrierung, Appetitlosigkeit			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				

NOS (not otherwise specified) = keine genaueren Angaben

(* = Kombinationstherapie mit Rituximab)

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

In einer späteren Studie mit einer 30-minütigen Infusion Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2 alle 3 Wochen betrug die MTD 180 mg/m². Die dosislimitierende Toxizität war eine Thrombozytopenie Grad 4. Die kardiale Toxizität war bei diesem Therapieschema nicht dosislimitierend.

Gegenmaßnahmen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Als wirksame Gegenmaßnahmen zur Behandlung der hämatologischen Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrat) 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, Stickstofflost-Analoga, 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 gestört. Die antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in mehreren *In-vitro*-Studien an verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, nichtkleinzelliges und kleinzelliges Lungen-

karzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien) sowie *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 jenen anderer alkylierender Wirkstoffe unterscheidet. Der Wirkstoff zeigte bei humanen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen keine oder nur eine sehr geringe Kreuzresistenz. Dies ist teilweise durch eine vergleichsweise länger andauernde DNS-Interaktion zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass keine vollständige Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen, alkylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings gering.

Chronische lymphatische Leukämie

Die Indikation für die Anwendung bei chronischer lymphatischer Leukämie wird durch eine einzelne, offene Studie unterstützt, bei der Bendamustin mit Chlorambucil verglichen wurde. In dieser multizentrischen, randomisierten Prospektivstudie wurden 319 bislang unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronisch-lymphatischer Leukämie Stadium B oder C nach Binet aufgenommen. Über 6 Zyklen in beiden Behandlungsarmen wurde die First-Line-Therapie mit

Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m² an den Tagen 1 und 2 (BEN) mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (CLB) verglichen. Zur Vorbeugung gegen ein Tumorlysesyndrom erhielten die Patienten Allopurinol.

Die Patienten unter BEN zeigten ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als die Patienten unter CLB (21,5 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$ im letzten Follow-Up). Das Gesamtüberleben zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (Median nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer betrug 19 Monate unter BEN und 6 Monate unter CLB ($p < 0,0001$). Die Sicherheitsbewertung in beiden Therapiearmen zeigte weder hinsichtlich der Art noch hinsichtlich der Häufigkeit unerwartete unerwünschte Wirkungen. Die Dosis von BEN wurde bei 34 % der Patienten gesenkt. Die Behandlung mit BEN wurde bei 3,9 % der Patienten aufgrund allergischer Reaktionen abgesetzt.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom

Die Indikation für indolente Non-Hodgkin-Lymphome basiert auf zwei unkontrollierten Phase-II-Studien.

In der prospektiven, multizentrischen, offenen Pivotalstudie wurden 100 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatten, monotherapeutisch mit BEN behandelt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen Chemotherapie oder biologische Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Rituximab-haltigen Therapiezyklen betrug zwei. Entweder hatten die Patienten innerhalb von 6 Monaten auf die Therapie mit Rituximab nicht angesprochen oder hatten in diesem Zeitraum keinen Therapiefortschritt gezeigt. Die BEN-Dosis betrug 120 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 2 über die geplante Mindestdauer von 6 Zyklen. Die Behandlungsdauer richtete sich nach der Response (mindestens 6 Zyklen). Bei Beurteilung durch einen unabhängigen Bewertungsausschuss betrug die Gesamtansprechrate 75 %, 17 % mit vollständigem (CR [vollständiges Ansprechen] und CRu [unbestätigtes vollständiges Ansprechen]) und 58 % mit partiellem Ansprechen. Die mediane Remissionsdauer lag bei 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Therapie-schemata wurde BEN generell gut vertragen.

Die Indikation wird außerdem durch eine weitere multizentrische, offene Prospektivstudie mit 77 Patienten gestützt. Die Patientenpopulation war heterogener und umfasste indolente oder transformiertes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, das auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatte. Entweder hatten die Patienten nicht auf die Behandlung angesprochen bzw. zeigten innerhalb von 6 Monaten keinen Therapiefortschritt, oder sie hatten eine unerwünschte Reaktion auf die vorausgegangene Therapie mit Rituximab gezeigt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen mit Chemotherapie oder biologischer Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Rituximab-haltigen Therapiezyklen betrug zwei. Die Gesamtansprechrate betrug 76 % bei einer

medianen Ansprechdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95 %-KI 22,1–43,1]).

Multiples Myelom

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom (Stadium II mit Progression oder Stadium III nach Durie-Salmon) eingeschlossen. Die Primärtherapie mit Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit Prednison (BP) wurde mit der Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels, wobei die Dosis im BP-Arm signifikant häufiger gesenkt werden konnte. Die Dosierung betrug entweder Bendamustinhydrochlorid 150 mg/m² i. v. an den Tagen 1 und 2 oder Melphalan 15 mg/m² i. v. an Tag 1, jeweils in Kombination mit Prednison. Die Behandlungsdauer richtete sich nach der Response und betrug im Durchschnitt 6,8 Zyklen im BP-Arm und 8,7 Zyklen im MP-Arm.

Die Patienten unter BP haben ein längeres, medianes progressionsfreies Überleben als Patienten unter MP (15 Monate [95 %-KI 12–21] vs. 12 Monate [95 % KI 10–14]) ($p = 0,0566$). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen ist unter BP mit 14 Monaten länger als unter MP mit 9 Monaten. 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). Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels, wobei die Dosis im BP-Arm signifikant häufiger gesenkt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ nach 30-minütiger intravenöser Infusion von 120 mg/m² Körperoberfläche bei 12 Patienten betrug 28,2 Minuten.

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

Die Substanz wird zu über 95 % an Plasmaproteine gebunden (vorzugsweise Albumin).

Biotransformation

Die Clearance von Bendamustin erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxy-Bendamustin. 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.

In vitro hemmt Bendamustin CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 nicht.

Elimination

Die mittlere Gesamt-Clearance nach 30-minütiger intravenöser 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 gefunden. Für die über den Urin ausgeschiedenen Mengen ergab sich folgende Reihenfolge: Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidiertem Metabolit > N-Desmethyl-Bendamustin. Über die Galle werden hauptsächlich polare Metaboliten 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. In Bezug auf C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, Verteilungsvolumen und Clearance war kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion zu beobachten. AUC und Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin sind umgekehrt proportional zum Serumbilirubin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

In die pharmakokinetischen Studien waren Personen bis zu einem Alter von 84 Jahren eingeschlossen. Hohes Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Bendamustin nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar in klinischen Studien nicht beschrieben, aber bei Tieren unter ähnlicher Dosierung wie der klinischen Dosierung beobachtet und sind möglicherweise für die klinische Anwendung relevant: Histologische Untersuchungen bei Hunden zeigten makroskopisch sichtbare Mukosahyperämien und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Mikroskopische Untersuchungen ergaben umfangreiche Veränderungen des lymphatischen Gewebes, die eine Immunsuppression vermuten lassen, tubuläre Veränderungen an Nieren und Testes sowie atrophisch-nekrotische Veränderungen des Prostataepithels.

Tierexperimentellen Studien zufolge ist Bendamustin embryotoxisch und teratogen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Das Pulver ist unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche zu rekonstituieren.

Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung zu verdünnen.

Infusionslösung

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung 3,5 Stunden bei 25 °C/60 % relativer Luftfeuchtigkeit und 2 Tage bei 2 bis 8 °C in VIAFLO-Beuteln, bestehend aus Polypropylen, Polyamid und Polyethylen, chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung/Verdünnung (etc.) der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

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-Durchstechflaschen aus Typ I Braunglas mit dunkelgrauem Bromobutyl-Gummistopfen und Bördelekappe aus Aluminium.

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

Die 50-ml-Durchstechflaschen enthalten 100 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 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 sind eine Inhalation sowie ein Haut- bzw. Schleimhautkontakt zu vermeiden (Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung!). Kontaminierte Körperstellen sollten gründlich mit Wasser und Seife abgespült und gereinigt werden; am Auge ist mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (Laminar-Air-Flow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, absorbierender Einmalfolie. Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren, mit 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-Injektionslösung zu verdünnen und sodann mittels intravenöser

Infusion zu verabreichen. Hierbei ist eine aseptische Methode zu verwenden.

1. Rekonstitution

- Jede Durchstechflasche Bendamustin Baxter mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen;
- Jede Durchstechflasche Bendamustin Baxter mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen.

Das rekonstituierte Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid pro ml und ergibt eine klare, farblose Lösung.

2. Verdünnung

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

Bendamustin Baxter darf außer mit 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

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200126.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

26.07.2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt