Bendamustin Sandoz 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.
Weißes, mikrokristallines Pulver.

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 Rituximabhaltigen 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 Bortezomibhaltigen Regimes ausschließt.

4.2 Dosierung und 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 Zytostatika erfolgen.
Eine schlechte Knochenmarkfunktion geht mit einer verstärkten, durch die Chemotherapie bedingten hämatologischen Toxizität einher. 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).

Dosierung

Monotherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie

100 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen.

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

120 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen.

Multiples Myelom

120 - 150 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; 60 mg/m^2 Körperoberfläche Prednison i.v. oder per os an den Tagen 1 bis 4; alle 4 Wochen.
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.
Der Nadir für Leukozyten und Thrombozyten wird nach 14 - 20 Tagen erreicht, eine Erholung tritt nach 3 - 5 Wochen ein. Während des therapiefreien Intervalls wird eine engmaschige Kontrolle des Blutbilds empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Im Falle von nicht-hämatologischer Toxizität müssen sich die entsprechenden Dosisreduktionen am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus orientieren. Eine Dosisreduktion um 50% wird bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 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.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Indikation und dem Ansprechen auf die Therapie (siehe auch Abschnitt 5.1).

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
Es gibt keine Erfahrungen mit Bendamustin Sandoz bei Kindern und Jugendlichen.
Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).
Art der Anwendung
Anweisungen zur Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit
- schwere Leberfunktionsbeeinträchtigung (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 Leukopenie
- 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/ µl bzw. > 100.000/ µl.
Infektionen
Infektionen einschließlich Pneumonie und Sepsis wurden beschrieben. In seltenen Fällen waren die Infektionen mit Hospitalisierung, septischem Schock und Todesfällen verbunden. Patienten mit Neutropenie und/oder Lymphopenie nach einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für Infektionen. Patienten mit Myelosuppression nach Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sollten darauf hingewiesen werden bei Zeichen oder Symptomen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, umgehend einen Arzt zu kontaktieren.
Hautreaktionen
Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählten Ausschlag (Rash), toxische Hautreaktionen und bullöse Exantheme. Einige dieser Ereignisse traten auf, wenn Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Antineoplastika angewendet wurde, der genaue Zusammenhang ist daher nicht gesichert. Wenn Hautreaktionen auftreten, können diese progredient sein und sich bei fortgesetzter Behandlung verstärken. Bei progredienten Hautreaktionen, ist die Behandlung mit Bendamustin Sandoz zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.
Patienten mit Herzerkrankungen
Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid muss die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig überwacht werden und bei K+ < 3,5 mAeq/l muss Kalium zugeführt und das EKG kontrolliert werden.
Übelkeit, Erbrechen
Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann ein Antiemetikum gegeben werden.
Tumorlysesyndrom
Ein Tumorlysesyndrom unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurde bei Patienten in klinischen Studien berichtet. Dieses kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Bendamustinhydrochlorid einsetzen; ohne entsprechende Behandlung kann es zu akutem Nierenversagen führen und tödlich verlaufen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung eines entsprechenden Volumenstatus, eine engmaschige Überwachung der klinisch-chemischen Parameter, vor allem Kalium und Harnsäure. Eine Anwendung von Allopurinol in den ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Bendamustin Sandoz kann in Erwägung gezogen werden, dies ist jedoch keine Standardmaßnahme. 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 Studien häufig auf. Die Symptome sind im Allgemeinen leicht und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Pruritus und Hautausschlag (Rash). In seltenen Fällen traten auch schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf. Die Patienten müssen nach dem ersten Therapiezyklus auf Symptome hinsichtlich Infusionsreaktionen befragt werden. Bei Patienten, bei denen bereits zuvor eine Infusionsreaktion auftrat, müssen für die weiteren Therapiezyklen Präventivmaßnahmen erwogen werden, wie etwa Antihistaminika, Antipyretika und Kortikostero-

ide.
Patienten, mit allergischen Reaktionen von Grad 3 oder höher wurden üblicherweise nicht reexponiert.

Empfängnisverhütung

Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.
Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männliche Patienten dürfen während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zeugen. Da eine dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollte vor Behandlungsbeginn eine Beratung über die Möglichkeit einer Samenkonservierung erfolgen.

Paravasate

Eine paravasale Injektion muss sofort abgebrochen werden. Die Nadel sollte nach kurzer Aspiration entfernt werden. Danach sollte die betroffene Gewebestelle gekühlt und der Arm hoch gelagert werden. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen wie 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 Bendamustin Sandoz in Kombination mit myelosuppressiven Arzneimitteln kann sich die Wirkung von Bendamustin Sandoz 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 Bendamustin Sandoz erhöhen.
Die Kombination von Bendamustin Sandoz mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann in eine übermäßige 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 CYP1A2-Hemmern, wie z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Cimetidin ist daher gegeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Bendamustin Sandoz wirksame Kontrazeptiva anwenden.
Männern, die mit Bendamustin Sandoz behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und 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 Sandoz eine Beratung über eine Samenkonservierung 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 Sandoz nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Die Mutter sollte über das Risiko für den Fötus informiert werden. Falls eine Behandlung mit Bendamustin Sandoz 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 Sandoz in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Bendamustin Sandoz muss abgestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. 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).
Die Tabelle fasst Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid zusammen.

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*			Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorlysesyndrom				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombopenie	Hämorrhagie, Anämie, Neutropenie			Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*		anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion	anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems		Schlaflosigkeit		Somnolenz, Aphonie	Geschmacksstörung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinerges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herzerkrankungen		Herzfunktionsstörung, wie Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmien	Perikarderguss		Tachykardie, Myokardinfarkt, Herzversagen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungenfunktionsstörung			Lungenfibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis			hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutung	
Leber- und Gallenerkrankungen						Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hauterkrankungen*		Erythem, Dermatitis, Pruritus, Makulopapulärer Ausschlag (Rash), Hyperhidrosis		

Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Amenorrhoe			Unfruchtbarkeit	
Allgemeine Er-krankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schleim-hautentzün-dung, Müdigkeit, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydratation, Anorexie			Multiorganver-sagen	
Untersuchungen	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, An-stieg der alkali-schen Phos-phatase, An-stieg von Bili-rubin, Hypo-kalämie				

* keine genaueren Angaben

Wenige Fälle von Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die Bendamustin in Kombination mit Allopurinol oder in Kombination mit Allopurinol und Rituximab erhielten, berichtet.

Das CD4/CD8-Verhältnis kann reduziert sein. Eine Reduktion der Lymphozytenzahl wurde beschrieben. Bei immunsupprimierten Patienten kann das Risiko für Infektionen (z.B. mit Herpes zoster) erhöht sein.

Es liegen vereinzelte Berichte über Nekrose nach einer versehentlichen extravaskulären Verabreichung sowie über toxische epidermale Nekrose, Tumorlysesyndrom und Anaphylaxie vor.

Es gibt Berichte über Sekundärtumore einschließlich myelodysplastischem Syndrom, myeloproliferative Störungen, akute myeloische Leukämie und Lungenkarzinom. Der kausale Zusammenhang mit der Behandlung mit Bendamustin Sandoz wurde nicht bestimmt.

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/m^2. 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/m^2. 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 Tumorzell-Linien 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 chronischer lymphatischer Leukämie im Stadium Binet B oder C aufgenommen. Die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m^2 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/m^2 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; 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 Multiplen 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 Transplantationseignung noch Komorbiditäten waren für die Aufnahme in die Studie relevant. Die Dosis betrug entweder Bendamustinhydrochlorid 150 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 oder Melphalan 15 mg/m^2 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%Cl 12-21] versus 12 [95%Cl 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 Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2ß}$ nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m^2 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/m^2 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: Monohydroxy- Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy- Bendamustin > oxidierter 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, $t_{1/2ß}$, Verteilungsvolumen und Clearance keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. AUC und Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin sind verkehrt 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, $t_{1/2ß}$, 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 0,9% Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

Infusionslösung

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung 3,5 Stunden bei 25 °C / 60% R.H. (relative Luftfeuchtigkeit) oder 1 Tag bei 2 – 8 °C in Polyethylenbeuteln chemisch und physikalisch stabil.
Aus mikrobiologischer Sicht muss die Lösung sofort verwendet werden, es sei denn die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Erfolgt die Verwendung nicht sofort, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnet:
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 Durchstechflasche aus Typ I Braunglas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kunststoff/Aluminium-Flip-

off-Bördelkappe.
50 ml Durchstechflasche aus Typ I Braunglas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Kunststoff/Aluminium-Flip-off-Bördelkappe
Die 20 ml Durchstechflaschen enthalten 25 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 1, 5, 10 und 20 Durchstechflaschen mit oder ohne schützenden Kunststoff- Behälter (Onco-Safe) erhältlich.
Die 50 ml Durchstechflaschen enthalten 100 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 1 und 5 Durchstechflaschen mit oder ohne schützenden Kunststoff-Behälter (Onco-Safe) 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 Sandoz müssen Inhalation und Haut- bzw. Schleimhautkontakt vermieden werden (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 Sicherheitswerkbänken (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%) NaCl-Lösung verdünnt und sodann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

1. Rekonstitution

Jede Bendamustin Sandoz Durchstechflasche mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.
Jede Bendamustin Sandoz Durchstechflasche mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.
Das rekonstituierte Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid pro ml und hat das Aussehen einer klaren, farblosen Lösung.

2. Verdünnung

Sobald eine klare Lösung vorliegt (in der Regel nach 5-10 Minuten), wird die empfohlene Gesamtdosis von Bendamustin Sandoz sofort mit 0,9% m/v NaCl-Lösung verdünnt, um so ein Endvolumen von etwa 500 ml zu erhalten. Bendamustin Sandoz darf außer mit 0,9% m/v NaCl-Lösung mit keiner anderen Injektionslösung verdünnt werden.

3. Verabreichung

Die Lösung wird als intravenöse Infusion über 30 - 60 Minuten verabreicht.
Die Durchstechflaschen sind nur zur Einmalverwendung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

135563

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. Mai 2014

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.