FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

bendamustin axios 2,5 mg/ml, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid, wenn entsprechend der Anweisungen in Abschnitt 6.6 hergestellt.

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.
Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbenes, mikrokristallines 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 (HDT/ASCT) 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

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).

Dosierung

Monotherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie
100 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen.

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.

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.

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 Dosissenkung am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 wird eine Dosissenkung 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.

Besondere Patientengruppen

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
Es gibt keine Erfahrungen mit bendamustin axios bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

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

Anweisungen zur Zubereitung, Verdünnung und Verabreichung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung (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 von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukozytopenie
- Gelbfieberimpfung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression
Bei Patienten, die mit Bendamustinhydrochlorid behandelt werden, kann es zu einer Myelosuppression kommen. Im Falle einer behandlungsbedingten Myelosuppression 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 Cytomegalovirus (CMV). Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), darunter tödlich verlaufende, wurden nach Anwendung von Bendamustin hauptsächlich in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab berichtet. Die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann für mindestens 7 - 9 Monate nach Behandlungsende zu einer verlängerten Lymphozytopenie (< 600/µl) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/µl) führen. Bei Kombination von Bendamustinhydrochlorid mit Rituximab sind 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 deshalb über den gesamten Behandlungsverlauf auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsproblemen zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, neue Anzeichen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, unverzüglich zu melden. Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen sollte die Beendigung der Therapie mit Bendamustinhydrochlorid erwogen werden.

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

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), 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. Etwaige Hautreaktionen können progredient sein und bei fortgesetzter Behandlung zu Exazerbationen führen. Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit bendamustin axios zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.

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

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 Bendamustinhydrochlorid 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 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, Acyclovir und 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 embryo-/fetoletal, teratogen und genotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). bendamustin axios 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 in die Muttermilch übergeht, ist bendamustin axios in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit bendamustin axios muss abgestillt werden.

Fertilität
Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit bendamustin axios eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden.
Männer, die mit bendamustin axios behandelt werden, sollten während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach deren Ende kein Kind zeugen. Vor Beginn der Behandlung sollte aufgrund der Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit infolge der Therapie mit bendamustin axios ggf. eine Beratung über eine Spermienkonservierung erfolgen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Während der Behandlung mit bendamustin axios wurden jedoch 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 Nebenwirkungsprofils
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 Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten 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).

Aus der folgenden Tabelle sind die Daten mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich:

MedDRA Systemorganklassen	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion*, Infektion durch opportunistische Erreger (einschließlich Herpes zoster, Cytomegalievirus, Hepatitis B)
	Gelegentlich	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
	Selten	Sepsis
	Sehr selten	Primäre atypische Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Tumorlysesyndrom
	Gelegentlich	Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie*, Thrombozytopenie
	Häufig	Blutung, Anämie, Neutropenie
	Gelegentlich	Panzytopenie
	Selten	Knochenmarkversagen
	Sehr selten	Hämolyse
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit*
	Selten	Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schlaflosigkeit, Schwindel
	Selten	Somnolenz, Aphonie
	Sehr selten	Geschmacksstörung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinerges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis
Herzerkrankungen	Häufig	Herzfunktionsstörung, z. B. Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmie
	Gelegentlich	Perikarderguss
	Sehr selten	Tachykardie, Myokardinfarkt, Herzversagen
	Nicht bekannt	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, Hypertonie
	Selten	Akutes Kreislaufversagen
	Sehr selten	Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig	Lungenfunktionsstörung
	Sehr selten	Lungenfibrose
	Nicht bekannt	Pneumonitis, alveoläre Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Stomatitis
	Sehr selten	Hämorrhagische Ösophagitis, gastro-intestinale Blutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Leberversagen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hautveränderungen*, Urtikaria
	Selten	Erythem, Dermatitis, Pruritus, makularpapuläres Exanthem, Hyperhidrosis
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Amenorrhö
	Sehr selten	Unfruchtbarkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schleimhautentzündung, Erschöpfung, Fieber
	Häufig	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydrierung, Appetitlosigkeit
	Sehr selten	Multiorganversagen
Untersuchungen	Sehr häufig	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff
	Häufig	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokaliämie

* keine genaueren Angaben

Beschreibung einzelner ausgewählter Nebenwirkungen

Der CD4/CD8-Quotient kann verringert sein. Eine Reduktion der Lymphozytenzahl wurde beschrieben. Bei immungeschwächten Patienten kann das Risiko für Infektionen (z. B. mit Herpes zoster, CMV, PJP) erhöht sein.

In vereinzelten Fällen wurde nach versehentlicher extravaskulärer 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.

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, 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 gestört.
Die antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in mehreren *In-vitro*-Studien an verschiedenen humanen Tumorzelllinien (Mammakarzinom, nicht kleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, 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 jenem 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, $p < 0,0001$).
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 2. 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 und 58 % mit partiellem Ansprechen. Die mediane Remissionsdauer lag bei 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Therapieschema 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 indolentes 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 2. 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 multiplem 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. Weder die Transplantationsfähigkeit noch das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen spielte für den Studieneinschluss eine Rolle. 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 signifikant 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 Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2\beta}$ 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).

Metabolisierung
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 CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4 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 > oxidierter 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, sind aber bei Tieren im humantherapeutischen Dosis-Bereich aufgetreten und möglicherweise für die klinische Anwendung relevant: Histologische Untersuchungen bei Hunden zeigten makroskopisch sichtbare Mukosahyperämien und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Mikroskopische Untersuchungen ergaben starke 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 (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

Ungeöffnete Originalpackung
3 Jahre

Rekonstitution
Das Pulver ist unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche zu rekonstituieren.
Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

Infusionslösung
Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung 3,5 Stunden bei 25 °C unter normalen Lichtverhältnissen und 2 Tage bei 2 °C - 8 °C vor Licht geschützt in Polyethylenbeuteln 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 und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C erfolgen; es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung findet unter kontrollierten und validiert aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Originalpackung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas Durchstechflasche (Typ I) mit 26 ml oder 60 ml, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen (Typ I) und versiegelt mit einer Aluminiumkappe mit Polypropylenscheibe (Flip-Off).
Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Schutzhülle verpackt.

Die 26 ml-Durchstechflaschen enthalten 67,5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und sind in Packungen zu 1, 5, 10 und 20 Durchstechflaschen erhältlich.
Die 60 ml-Durchstechflaschen enthalten 270 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 axios 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 %iger) Natriumchlorid-Injektionslösung zu verdünnen und sodann mittels intravenöser Infusion zu verabreichen. Hierbei ist eine aseptische Methode zu verwenden.

1. Rekonstitution
Der Inhalt jeder Durchstechflasche bendamustin axios mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufzulösen.
Der Inhalt jeder Durchstechflasche bendamustin axios mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke aufzulösen.
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 bendamustin axios sofort mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt, sodass man ein Endvolumen von etwa 500 ml erhält.
bendamustin axios darf außer mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchlorid-Injektionslösung mit keiner anderen Injektionslösung verdünnt werden.

3. Verabreichung
Die Lösung wird als intravenöse Infusion über 30 - 60 Minuten verabreicht.
Die Durchstechflaschen sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, wenn es sichtbare Zeichen für den Verfall des Arzneimittels gibt oder Schäden an der Durchstechflasche festgestellt werden. Nach Rekonstitution und Verdünnung sollte das Arzneimittel visuell auf Feststoffe oder Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung sollte nur dann verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AxioNovo GmbH
Kammerichstrasse 39
33647 Bielefeld
Tel.: 0521 988 35 - 0
Fax: 0521 988 35 - 18
E-Mail: info@axionovo.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

96781.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig