



Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 26 ml Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.

Eine 60 ml 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, mikrokristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primärtherapie bei chronisch-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,

Art und Dauer 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 $<3000/\mu\text{l}$ bzw. $<75.000/\mu\text{l}$ abgefallen sind (siehe Abschnitt 4.3).

Monotherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie

100 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen.

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die auf Ritiximab 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 $<3000/\mu\text{l}$ bzw. $<75.000/\mu\text{l}$ abfallen. Die Behandlung kann nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf $>4000/\mu\text{l}$ und der Thrombozytenwerte auf $>100.000/\mu\text{l}$ 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 Dosisanpassung am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 wird eine Dosisanpassung 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 Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumbilirubin $<1,2\text{ mg/dl}$) 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 $>3,0\text{ mg/dl}$) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

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

Pädiatrische Patienten

Es gibt keine Erfahrungen mit Levact® bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumbilirubin $>3,0\text{ mg/dl}$)
- Gelbsucht

- Schwere Knochenmarksuppression und starke Veränderungen des Blutbilds (Abfall der Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte auf $<3000/\mu\text{l}$ bzw. $<75.000/\mu\text{l}$)
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb 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 $>4000/\mu\text{l}$ bzw. $>100.000/\mu\text{l}$.

Infektionen

Infektionen, einschließlich Pneumonie und Sepsis, wurden beschrieben. In seltenen Fällen waren die Infektionen mit stationärer Aufnahme, septischem Schock und Tod verbunden. Patienten mit Neutropenie und/oder Lymphopenie nach einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für Infektionen. Patienten mit Myelosuppression nach Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind darauf hinzuweisen, sich an einen Arzt zu wenden, falls sie Symptome einer Infektion wie Fieber oder Atembeschwerden feststellen.

Hautreaktionen

Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählen Ausschlag, toxische Hautreaktionen und bullöses Exanthem. 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 bei fortgesetzter Behandlung zu Exazerbationen führen. Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit Levact® zu unterbrechen oder abubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abubrechen.

Patienten mit Herzerkrankungen

Unter der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid ist die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig zu überwachen; bei $\text{K}^+ <35\text{ mEq/l}$ 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 Levact®-Behandlung das Auftreten eines Tumorlysesyndroms beschrieben. Dieses setzt gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis Levact® ein und kann ohne

entsprechende Behandlung zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung eines entsprechenden Volumenstatus, eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem der Kaliumkonzentration und des Harnsäurespiegels. Eine Anwendung von Allopurinol in den ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Levact® kann in Erwägung gezogen werden, stellt jedoch keine Standardmaßnahme dar. 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 („re-challenged“).

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 Gewebereich 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 Levact® in Kombination mit myelosuppressiven Arzneimitteln kann sich die Wirkung von Levact® 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 Levact® erhöhen.

Die Kombination von Levact® 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Levact® eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Männern, die mit Levact® 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 Levact® ggf. eine Beratung über eine Spermienkonservierung eingeholt werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht, ist Levact® in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Levact® 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Während der Behandlung mit Levact® 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

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

Aus der Tabelle auf Seite 3 sind die Daten aus den klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich.

Einige wenige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten unter Bendamustin in Kombination mit Allopurinol oder mit Allopurinol und Rituximab berichtet.

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) erhöht sein.

In vereinzelt Fällen wurde nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung über Nekrose sowie über toxische epidermale Nekrolyse, Tumorlysesyndrom und Anaphylaxie berichtet.

Es liegen Berichte über Sekundärtumoren, u. a. myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Störungen, akute myeloische Leukämie und Bronchialkarzinom, vor. Der kausale Zusammenhang mit Levact® wurde nicht ermittelt.

4.9 Überdosierung

Nach einmaliger Verabreichung einer 30-minütigen Infusion Levact® 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 Levact® 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 zytotoxische Wirkung von Bendamustinhydro-



Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	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)		Tumolyse-syndrom				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombozytopenie	Blutung, 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, z. B. Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmie	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 Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautveränderungen*		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulär-papuläres Exanthem, Hyperhidrosis		
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				

* keine genaueren Angaben

chlorid 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 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.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Die Indikation für die Anwendung bei chronisch-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 Tumolyse-syndrom 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 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 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 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. 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 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).

Metabolisierung

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 Cytochroms 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 > oxidiertes 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*



Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

3 Jahre

Das Pulver ist unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche zu rekonstituieren. Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar mit 0,9 % Natriumchloridlösung 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 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

26-ml- oder 60-ml-Durchstechflaschen aus Typ I Braunglas mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe.

Die 26-ml-Durchstechflaschen enthalten 25 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen zu 5, 10 und 20 Durchstechflaschen erhältlich.

Die 60-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 Levact® 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 Levact® mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufzulösen.

Jede Durchstechflasche Levact® 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 Levact® sofort mit 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt, so dass man ein Endvolumen von etwa 500 ml erhält. Levact® 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 ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH
Postfach 50 01 66
80971 München
Deutschland

Vertrieb in Deutschland

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
Deutschland
Tel.: +49 (0)6431 701-0
Fax: +49 (0)6431 74272

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70972.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin