

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendarabin 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Fludarabinphosphat.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 25 mg Fludarabinphosphat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißliches bis weißes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, d. h. im RAI-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder im RAI-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B) einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von 25 mg Fludarabinphosphat/m² Körperoberfläche soll täglich intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Abständen von 28 Tagen verabreicht werden. Der Inhalt einer Durchstechflasche wird in 2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die entstandene rekonstituierte Lösung enthält 25 mg Fludarabinphosphat pro Milliliter (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die erforderliche Dosis (errechnet auf Basis der Körperoberfläche des Patienten) an rekonstituierter Lösung wird in eine Spritze aufgezogen. Für eine intravenöse Bolusinjektion wird diese Dosis in 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) weiter verdünnt. Alternativ kann für eine Infusion die in eine Spritze aufgezogene erforderliche Dosis auch in 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) verdünnt und über eine Dauer von etwa 30 Minuten infundiert werden.

Die Dauer der Behandlung hängt sowohl vom Behandlungserfolg als auch von der Verträglichkeit des Arzneimittels ab.

Bei CLL-Patienten sollte Bendarabin 50 mg bis zum Erreichen des bestmöglichen Ansprechens (komplette oder partielle Remission, in der Regel 6 Behandlungszyklen) angewendet werden und danach ist das Präparat abzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis anzupassen. Bei einer

Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min muss die Dosis um bis zu 50 % reduziert werden und eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen, um die Toxizität zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Bendarabin 50 mg ist kontraindiziert, wenn die Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Erkenntnisse über die Anwendung von Bendarabin 50 mg bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. In dieser Patientengruppe sollte Bendarabin 50 mg mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Bendarabin 50 mg bei der Behandlung von Kindern wurde nicht untersucht. Bendarabin 50 mg wird daher nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Ältere Patienten

Da die Datenlage zur Anwendung von Bendarabin 50 mg bei älteren Patienten (über 75 Jahre) begrenzt ist, muss die Gabe von Bendarabin 50 mg bei dieser Personengruppe mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten über 65 Jahre sollte die Kreatinin-Clearance bestimmt werden, siehe „Patienten mit Niereninsuffizienz“ und Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Bendarabin 50 mg soll nur unter Aufsicht eines in der Onkologie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Es wird dringend empfohlen, Bendarabin 50 mg ausschließlich intravenös zu applizieren. Bislang wurden keine Fälle berichtet, bei denen es nach paravenöser Gabe zu schweren lokalen Reaktionen kam. Dennoch muss die versehentliche paravenöse Gabe von Bendarabin 50 mg vermieden werden.

Informationen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min
- Dekompensierte hämolytische Anämie

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Bei mit Bendarabin 50 mg behandelten Patienten wurde über schwere Knochenmarksuppression, insbesondere Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie berichtet. Während einer Phase-I-Studie zur intravenösen Anwendung bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren, betrug die mediane Zeit bis zum Nadir der Granulozyten 13 Tage (Streubreite 3–25 Tage) und der Thrombozyten 16 Tage (Streubreite 2–32 Tage). Bei den meisten Patienten bestand zu Beginn bereits eine hämatologische Störung infolge der Grundkrankheit oder einer vorausgegangenen myelosuppressiven Therapie. Das Auftreten einer kumulativen Myelosuppression ist möglich. Obwohl eine chemotherapiebedingte Myelosuppression oft re-

versibel ist, erfordert die Behandlung mit Fludarabinphosphat eine sorgfältige hämatologische Überwachung.

Fludarabinphosphat ist eine potente antineoplastisch wirksame Substanz, die ausgeprägte toxische Nebenwirkungen haben kann. Bei Patienten, die sich einer Therapie unterziehen, ist sorgfältig auf Zeichen hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität zu achten. Es wird empfohlen, regelmäßige Kontrollen des peripheren Blutbildes durchzuführen, um eine sich entwickelnde Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie zu erkennen.

Bei erwachsenen Patienten wurde in mehreren Fällen über eine Knochenmarkhypoplasie bzw. -aplasie aller drei Zelllinien mit der Folge einer Panzytopenie berichtet, teilweise mit tödlichem Verlauf. Die Dauer der klinisch signifikanten Zytopenie belief sich in diesen gemeldeten Fällen auf etwa 2 Monate bis ungefähr 1 Jahr. Diese Episoden traten sowohl bei vorbehandelten als auch unvorbehandelten Patienten auf.

Wie bei anderen zytotoxischen Substanzen ist auch bei Fludarabinphosphat Vorsicht geboten, wenn eine weitere Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen in Erwägung gezogen wird.

Autoimmunkrankheiten

Unabhängig von autoimmunen Vorkommnissen oder dem Ergebnis eines Coombs-Tests in der Anamnese kam es während oder nach der Behandlung mit Bendarabin 50 mg zu lebensbedrohlichen und manchmal tödlichen autoimmunen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten, die eine hämolytische Anämie entwickelt hatten, reagierten bei Reexposition erneut mit einer Hämolyse. Daher sollten mit Bendarabin 50 mg behandelte Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Hämolyse beobachtet werden.

Es wird empfohlen, beim Auftreten einer Hämolyse die Therapie mit Bendarabin 50 mg abzubrechen. Bluttransfusionen (bestraht, siehe unten) und die Behandlung mit Adrenokortikoiden sind die am häufigsten angewandten Therapiemaßnahmen bei autoimmunhämolytischer Anämie.

Neurotoxizität

Es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen eine chronische Anwendung von Bendarabin 50 mg auf das zentrale Nervensystem hat. Jedoch wird die empfohlene Dosis von Patienten vertragen, in einigen Studien über eine relativ lange Behandlungsdauer (bis zu 26 Therapie-Zyklen).

Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen neurologischer Wirkungen zu überwachen.

In Dosisfindungsstudien bei Patienten mit akuter Leukämie wurde Bendarabin 50 mg intravenös in hohen Dosen mit schweren neurologischen Wirkungen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Erblindung, Koma und Tod. Die Symptome traten während eines Zeitraums von 21 bis 60 Tagen nach der letzten Gabe auf. Diese starke toxische Wirkung auf das zentrale Nervensystem war bei 36 % der Patienten zu verzeichnen, die mit etwa dem Vierfachen der empfohlenen Dosis intravenös behandelt

BENDARABIN 50 mg



wurden (96 mg/m²/Tag über 5–7 Tage). Bei Patienten, die mit der für die Therapie der CLL empfohlenen Dosis behandelt wurden, trat eine schwere ZNS-Toxizität selten (Koma, Krampfanfälle und Agitiertheit) oder gelegentlich (Verwirrtheit) auf (siehe Abschnitt 4.8).

Laut Berichten im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung trat Neurotoxizität früher oder später als in den klinischen Studien auf.

Tumor-Zerfall-Syndrom

Bei CLL-Patienten mit großen Tumormassens wurde über ein Tumor-Zerfall-Syndrom berichtet. Da die therapeutische Wirkung von Bendarabin 50 mg bereits in der ersten Behandlungswoche einsetzen kann, sind bei Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Komplikation besteht, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion

Eine durch Transfusion von nicht bestrahltem Blut ausgelöste Graft-versus-Host-Reaktion (Reaktion der transfundierten immunkompetenten Lymphozyten gegen den Empfängerorganismus) wurde bei mit Bendarabin 50 mg behandelten Patienten beobachtet. Sehr häufig wurde über einen tödlichen Ausgang als Folge dieser Krankheit berichtet. Deshalb sollten Patienten, die während oder nach einer Behandlung mit Bendarabin 50 mg eine Bluttransfusion benötigen nur bestrahltes Blut erhalten, um so das Risiko einer transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Reaktion zu minimieren.

Hautkrebs

Während oder nach einer Therapie mit Bendarabin 50 mg wurde bei eine Verschlimmerung oder ein Wiederaufflammen einer schon existierenden Hautkrebserkrankung gemeldet. Über neu auftretenden Hautkrebs wurde ebenfalls berichtet.

Schlechter Allgemeinzustand

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sollte Bendarabin 50 mg nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Knochenmarkfunktion (Thrombozytopenie, Anämie und/oder Granulozytopenie), Immundefizienz oder opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte.

Niereninsuffizienz

Die Gesamt-Clearance des Hauptmetaboliten 2F-Ara-A im Plasma korreliert mit der Kreatinin-Clearance, was auf die Bedeutung der renalen Ausscheidung für die Elimination der Substanz hindeutet. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine erhöhte Gesamtexposition (AUC von 2F-Ara-A) nachgewiesen. Die klinischen Daten über Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) sind begrenzt. Bendarabin 50 mg muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig angewendet werden. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min ist die Dosis um bis zu 50 % zu reduzieren, wobei eine engmaschige Überwachung erfolgen

muss (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung mit Bendarabin 50 mg ist im Fall einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Da die Datenlage zur Anwendung von Bendarabin 50 mg bei älteren Patienten (> 75 Jahren) begrenzt ist, muss die Anwendung von Bendarabin 50 mg bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte vor dem Behandlungsbeginn die Kreatinin-Clearance gemessen werden, siehe Abschnitt „Niereninsuffizienz“ und Abschnitt 4.2.

Schwangerschaft

Bendarabin 50 mg darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z.B. lebensbedrohliche Situationen, keine sicherere Behandlungsalternative verfügbar, ohne den therapeutischen Nutzen zu gefährden, Behandlung ist unumgänglich). Bendarabin 50 mg hat das Potenzial dem Fötus zu schaden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die verordnenden Ärzte sollten die Anwendung von Bendarabin 50 mg nur in Betracht ziehen, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Frauen sollten vermeiden, schwanger zu werden, während sie unter Bendarabin-Therapie stehen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen von der möglichen Gefährdung des Fötus in Kenntnis gesetzt werden.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter oder zeugungsfähige Männer müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.

Impfungen

Während und nach der Behandlung mit Bendarabin 50 mg sollte keine Impfung mit Lebendvakzinen durchgeführt werden.

Möglichkeit einer erneuten Behandlung nach Initialbehandlung mit Bendarabin 50 mg

Bei Nichtansprechen auf eine Initialbehandlung mit Bendarabin 50 mg sollte ein Wechsel auf Chlorambucil vermieden werden, da die meisten Patienten mit Resistenz gegenüber Bendarabin 50 mg auch auf Chlorambucil nicht ansprechen.

Sonstige Bestandteile

Bendarabin 50 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei einer klinischen Untersuchung, in der Bendarabin 50 in Kombination mit Pentostatin (Deoxycorymycin) zur Behandlung therapierefraktärer chronischer-lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet wurde, kam es zu einer nicht akzeptablen Häufung

toxischer Wirkungen auf die Lunge mit letalem Ausgang. Die Anwendung von Bendarabin 50 mg in Kombination mit Pentostatin ist daher nicht zu empfehlen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Bendarabin 50 mg kann durch Dipyridamol und andere Inhibitoren der Adenosinaufnahme reduziert werden.

Klinische Studien und In-vitro-Versuche zeigten, dass es während der Anwendung von Bendarabin 50 mg in Kombination mit Cytarabin zu einem Anstieg der intrazellulären Spitzenkonzentrationen sowie der intrazellulären Exposition gegenüber Ara-CTP (aktiver Metabolit von Cytarabin) in leukämischen Zellen kam. Die Plasmakonzentrationen von Ara-C und die Eliminationsrate von Ara-CTP waren nicht betroffen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen von der möglichen Gefährdung des Fötus in Kenntnis gesetzt werden.

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Präklinische Untersuchungen in Ratten zeigten einen Übergang von Bendarabin 50 mg und/oder dessen Metaboliten durch die Plazenta. Die Ergebnisse von intravenösen Embryotoxizitätsstudien mit Ratten und Kaninchen deuteten bei therapeutischen Dosen auf ein embryonales und teratogenes Potenzial hin (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt nur eingeschränkte Daten für die Anwendung von Bendarabin 50 mg bei Frauen im ersten Drittel der Schwangerschaft.

Bendarabin 50 mg darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z.B. lebensbedrohliche Situationen, keine sicherere Behandlungsalternative verfügbar, ohne den therapeutischen Nutzen zu kompromittieren, Behandlung ist unumgänglich). Bendarabin 50 mg hat das Potenzial dem Fötus zu schaden. Die verordnenden Ärzte sollten die Anwendung von Bendarabin 50 mg nur in Betracht ziehen, wenn der mögliche Nutzen, das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bendarabin 50 mg oder dessen Metabolite in die Muttermilch übertreten.

Jedoch deuten präklinische Daten darauf hin, dass Fludarabinphosphat und/oder dessen Metabolite vom Blut in die Muttermilch übertreten.

Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen von Bendarabin 50 mg in gestillten Säuglingen, ist Bendarabin 50 mg bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bendarabin 50 mg kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vermindern, denn es wurden Müdigkeit, Schwäche, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Erregung und Sehstörungen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Auf Grundlage der Erfahrungen mit Bendarabin 50 mg umfassen die häufigsten Nebenwirkungen Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie), Infektionen einschließlich Pneumonie, Husten, Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind Stomatitis, Mukositis, Unwohlsein, Anorexie, Ödeme, Schüttelfrost, periphere Neuropathie, Sehstörungen und Hautausschläge. Während der Therapie mit Bendarabin 50 mg traten schwerwiegende opportunistische Infektionen auf. Es wurde über Todesfälle als Folge schwerwiegender Nebenwirkungen berichtet.

In der Tabelle auf Seite 4 sind Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Dabei beziehen sich die aufgeführten Häufigkeitsangaben auf die Ergebnisse klinischer Prüfungen, unabhängig vom Kausalzusammenhang mit Bendarabin 50 mg. Seltene unerwünschte Arzneimittelreaktionen stammen überwiegend aus Erfahrungen seit der Markteinführung.

Für die Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung wurde der jeweils am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet. Synonyme oder verwandte Beschwerden sind nicht aufgeführt, sollten aber ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die Angaben der Nebenwirkungen basieren auf MedDRA Version 12.0.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

4.9 Überdosierung

Hohen Dosen von Fludarabinphosphat wird eine irreversible toxische Wirkung auf das ZNS zugeschrieben, die zu verzögert auftretender Erblindung, Koma und Tod führen kann. Hohe Dosen können auch zu schwerwiegender Thrombozytopenie und Neutropenie, bedingt durch Myelosuppression, führen. Ein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Fludarabinphosphat ist nicht bekannt. Die Behandlung muss in einem solchen Fall abgesetzt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, Purin-Analoga
ATC-Code: L01B B05

Bendarabin 50 mg enthält Fludarabinphosphat, ein wasserlösliches fluoriniertes Nukleotid-Analagon der antiviralen Substanz

Vidarabin (Ara-A; 9- β -D-Arabinofuranosyladenin), das relativ stabil gegenüber der Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist.

Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und dann intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNA-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNA-Polymerasen α/δ und ϵ sowie der DNA-Primase und DNA-Ligase. Die Aktivität der RNA-Polymerase II wird ebenfalls partiell gehemmt und dadurch die Proteinsynthese reduziert.

Obwohl der Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP noch nicht vollständig geklärt ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkungen auf die DNA, RNA und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNA-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In-vitro-Untersuchungen haben außerdem gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNA-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind.

In einer Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ wurden 195 Patienten mit Fludarabinphosphat und 199 Patienten mit Chlorambucil (40 mg/m², Wiederholung alle 4 Wochen) behandelt. Folgende Ergebnisse konnten gezeigt werden: Statistisch signifikant höhere Gesamtansprechrate und Rate kompletter Remission nach First-Line-Therapie mit Fludarabinphosphat im Vergleich zu Chlorambucil (61,1 % gegenüber 37,6 % bzw. 14,9 % gegenüber 3,4 %); statistisch signifikant längere Ansprechdauer (19 gegenüber 12,2 Monate) und längere Zeit bis zur Progression (17 gegenüber 13,2 Monaten) bei Patienten im Fludarabinphosphat-Arm. Das mediane Überleben lag im Fludarabinphosphat-Arm bei 56,1 Monaten, im Chlorambucil-Arm bei 55,1 Monaten; der Allgemeinzustand der Patienten unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. Der Anteil von Patienten mit berichteten Toxizitäten war zwischen den mit Fludarabinphosphat (89,7 %) bzw. Chlorambucil (89,9 %) behandelten Patienten vergleichbar. Während der Unterschied in der Gesamtinzidenz hämatologischer Toxizität zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant war, traten im Fludarabinphosphat-Arm Toxizitäten bezüglich Leukozyten ($p = 0,0054$) und Lymphozyten ($p = 0,0240$) signifikant häufiger auf als bei mit Chlorambucil behandelten Patienten. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten bei mit Fludarabinphosphat behandelten Patienten signifikant seltener auf als im Chlorambucil-Arm ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0489$). Lebertoxizitäten wurden ebenfalls im Fludarabinphosphat-Arm signifikant seltener berichtet als im Chlorambucil-Arm ($p = 0,0487$).

Patienten, die initial auf Fludarabinphosphat ansprechen, haben eine gute Chance, erneut auf eine Fludarabin-Monotherapie anzusprechen.

Eine randomisierte Studie mit Fludarabinphosphat einerseits und Cyclophosphamid, Adriamycin und Prednisolon (CAP) andererseits an 208 CLL-Patienten des Binet-Stadiums B bzw. C ergab in einer Untergruppe von 103 vorbehandelten Patienten die folgenden Ergebnisse: Die Gesamtansprechrate sowie die Anzahl kompletter Remissionen waren unter der Behandlung mit Fludarabinphosphat höher als bei der CAP-Behandlung (45 % gegenüber 26 % und 13 % gegenüber 6 %). Die Dauer des Ansprechens sowie das Gesamtüberleben waren für Fludarabinphosphat und CAP ähnlich. Während der vorgegebenen Behandlungsdauer von 6 Monaten lag die Anzahl der Todesfälle bei 9 (Fludarabinphosphat) bzw. 4 (CAP).

Nachträgliche Analysen der Daten bis zu 6 Monaten nach Behandlungsbeginn zeigten in der Untergruppe der vorbehandelten Patienten mit Binet-Stadium C einen Unterschied zwischen den Überlebenszeit-Kurven bei Fludarabinphosphat- bzw. CAP-Behandlung, der zu Gunsten von CAP ausfiel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasma- und Urinpharmakokinetik von Fludarabin (2F-Ara-A)

Das pharmakokinetische Verhalten von Fludarabin (2F-Ara-A) wurde nach intravenöser rascher Bolusinjektion, Kurzzeitinfusion, Dauerinfusion und nach peroraler Gabe von Fludarabinphosphat (2F-Ara-AMP) untersucht.

Zwischen der Pharmakokinetik von 2F-Ara-A und der Wirksamkeit der Behandlung wurde bei Patienten mit malignen Tumoren kein klarer Zusammenhang beobachtet.

Das Auftreten von Neutropenie und Hämatokritveränderungen zeigten jedoch, dass die zytotoxische Wirkung von Fludarabinphosphat zu einer dosisabhängigen Hemmung der Hämatopoese führt.

Verteilung und Metabolismus

2F-Ara-AMP ist ein wasserlösliches Prodrug von Fludarabin (2F-Ara-A), das im menschlichen Organismus rasch und quantitativ zum Nukleosid Fludarabin (2F-Ara-A) dephosphoryliert wird.

Ein weiterer Metabolit, 2F-Ara-Hypoxanthin, der Hauptmetabolit bei Hunden, wurde beim Menschen nur in geringfügigem Maß nachgewiesen.

Nach einmaliger Infusion von 25 mg 2F-Ara-AMP pro m² Körperoberfläche über 30 Minuten bei CLL-Patienten, wurden am Ende der Infusion mittlere 2F-Ara-A-Höchstkonzentrationen im Plasma von 3,5–3,7 μ M gemessen. Die entsprechenden 2F-Ara-A-Spiegel nach der fünften Applikation zeigten eine mäßige Akkumulation mit mittleren Höchstkonzentrationen von 4,4–4,8 μ M am Ende der Infusion. Während einer fünftägigen Behandlungsperiode stiegen die Plasmaspiegelminima von 2F-Ara-A um einen Faktor von etwa 2 an. Eine Akkumulation von 2F-Ara-A über mehrere Behandlungszyklen kann ausgeschlossen werden. Die postmaximalen 2F-Ara-A-Plasmaspiegel fielen in drei Dispositionsphasen ab: die initiale Halbwertszeit von ca. 5 Minuten, einer

BENDARABIN 50 mg

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen/ opportunistische Infektionen (durch Reaktivierung latenter Viren, z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie, Herpes zoster, Epstein-Barr-Virus [EBV]), Pneumonie			Lymphoproliferative Erkrankungen (EBV-assoziiert)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie (bei vorheriger, gleichzeitiger oder nachfolgender Behandlung mit Alkylanzien, Topoisomerase-Hemmstoffen oder einer Bestrahlung)*			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie	Myelosuppression			
Erkrankungen des Immunsystems			Autoimmunerkrankungen (einschließlich autoimmunhämolytischer Anämie, Evans-Syndrom, thrombozytopenische Purpura, erworbene Hämophilie, Pemphigus)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Tumorzerfallsyndrom (einschließlich Nierenversagen, metabolischer Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Hämaturie, Urat-Kristallurie, Hyperphosphatämie)		
Erkrankungen des Nervensystems		Periphere Neuropathie	Verwirrtheit	Koma, Krampfanfälle, Unruhe	Hirnblutung
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Erbblindung, Optikusneuritis, Optikusneuropathie	
Herzkrankungen				Herzversagen, Arrhythmie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Pulmonale Toxizität (einschließlich Fibrose, Pneumonitis, Dyspnoe)		Lungenblutung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Übelkeit	Stomatitis	Gastrointestinale Blutung, veränderte Werte der Pankreasenzyme		
Leber- und Gallenerkrankungen			veränderte Werte der Leberenzyme		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag		Hautkrebs, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Typ), Stevens-Johnson-Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämorrhagische Zystitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Müdigkeit, Schwäche	Ödeme, Mukositis, Schüttelfrost, Unwohlsein			

intermediären Halbwertszeit von 1–2 Stunden sowie terminalen Halbwertszeit von ca. 20 Stunden.

Eine vergleichende Untersuchung von Studien zur Pharmakokinetik von 2F-Ara-A zeigte eine mittlere Gesamtplasma-Clearance (CL) von 79 ± 40 ml/min/m² ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) und ein mittleres Verteilungsvolumen (Vss) von 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ l/kg). Die Daten zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Nach intravenöser und peroraler Applikation von Fludarabin nahmen die 2F-Ara-A-Plasma-Spiegel und die Flächen unter den Plasma-Spiegelverläufen linear mit der Dosis zu, dagegen waren die Halbwertszeiten, die Plasma-Clearance und die Verteilungsvolumina unabhängig von der Dosis gleichbleibend, was auf ein dosislineares Verhalten hinweist.

Elimination

2F-Ara-A wird im Wesentlichen über die Nieren eliminiert, wobei 40–60 % intravenös applizierten Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Studien zur Massenbilanzierung an Labortieren mit ³H-2F-Ara-AMP ergaben eine vollständige Ausscheidung der radioaktiv markierten Substanzen mit dem Urin.

Eigenschaften bei Patienten

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zeigte sich eine verminderte Gesamt-Clearance. In diesen Fällen ist daher eine Dosisreduktion angezeigt. In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Plasmaproteinen zeigten keine ausgeprägte Eiweißbindung von 2F-Ara-A.

Zelluläre Pharmakokinetik von Fludarabintriphosphat

2F-Ara-A wird nach aktiver Aufnahme in leukämischen Zellen zum Mono-, Di- und schließlich zum Triphosphat rephosphoryliert. Das Triphosphat, 2F-Ara-ATP, ist der wichtigste intrazelluläre Metabolit von Fludarabin und der einzige Metabolit mit bekannter zytotoxischer Aktivität. Maximale 2F-Ara-ATP-Spiegel in leukämischen Lymphozyten von CLL-Patienten wurden etwa nach 4 Stunden (Median-Wert) beobachtet und ergaben eine beträchtliche Abweichung mit einer medianen Höchstkonzentration von etwa 20 µM. Die 2F-Ara-ATP-Spiegel in den leukämischen Zellen lagen immer beträchtlich über den maximalen 2F-Ara-A-Spiegeln im Plasma, was für eine Anreicherung in den Zielzellen spricht. Die In-vitro-Inkubation von leukämischen Lymphozyten zeigte eine lineare Beziehung zwischen der extrazellulären Exposition mit 2F-Ara-A (Produkt der 2F-Ara-A-Konzentration und der Inkubationsdauer) und der intrazellulären Anreicherung von 2F-Ara-ATP. Die Halbwertszeiten für die Elimination von 2F-Ara-ATP aus den Zielzellen betrugen 15 und 23 Stunden (Median-Wert).

Eine eindeutige Korrelation zwischen der Pharmakokinetik von 2F-Ara-A und der Wirksamkeit der Behandlung bei Krebspatienten wurde nicht gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In akuten Toxizitätsprüfungen mit Verabreichung von Fludarabinphosphat wurden

schwere Vergiftungssymptome oder Todesfälle erst in einem Dosisbereich beobachtet, der zwei Größenordnungen über der therapeutischen Dosis liegt. Wie bei einer zytotoxischen Substanz zu erwarten, zeigten sich die toxischen Wirkungen vor allem im Knochenmark, den lymphatischen Organen, der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, den Nieren und den männlichen Gonaden. Bei Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen bereits unter Dosierungen beobachtet, die wesentlich näher an der empfohlenen therapeutischen Dosis liegen (Faktor 3 bis 4). Hier sind insbesondere neurotoxische Wirkungen mit fallweise letalem Ausgang zu nennen (siehe Abschnitt 4.9).

Systemischen Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung von Fludarabinphosphat zeigten oberhalb einer Schwellendosis ebenfalls die erwarteten Effekte auf die Organe mit hoher Zellteilungsrate. Die Schwere der morphologischen Veränderungen war mit zunehmender Dosis und Behandlungsdauer stärker ausgeprägt, und die beobachteten Veränderungen wurden generell als reversibel betrachtet. Grundsätzlich weisen die bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung von Fludarabinphosphat auf ein vergleichbares toxikologisches Wirkungsprofil beim Menschen hin, obwohl bei Patienten zusätzliche unerwünschte Wirkungen wie Neurotoxizität beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Embryonale Toxizität

Aus den Ergebnissen der intravenösen tierexperimentellen Embryotoxizitätsstudien bei Ratten und Kaninschen lässt sich ein embryonales und teratogenes Potenzial von Fludarabinphosphat ableiten, welches sich in Skelett-Fehlbildungen, fetalem Gewichtsverlust und Abort der Implantation manifestiert. Angesichts des geringen Sicherheitsabstandes zwischen den teratogenen Dosen im Tierexperiment und der therapeutischen Dosis beim Menschen sowie in Analogie zu anderen Antimetaboliten, für die eine Wechselwirkung mit dem Differenzierungsprozess vermutet wird, ist davon auszugehen, dass die therapeutische Anwendung von Fludarabinphosphat mit einem bedeutsamen Risiko für teratogene Wirkungen beim Menschen behaftet ist. (siehe Abschnitt 4.6).

Gentoxisches Potenzial, Kanzerogenität

Fludarabinphosphat induzierte DNA-Schäden im Schwesterchromatidaustauschtest sowie Chromosomenaberrationen in einem zytogenetischen Test *in vitro* und erhöhte die Mikrokernrate im Mausmikrokerntest *in vivo*. Dagegen verliefen Genmutationsassays sowie der Dominant-Letal-Test an männlichen Mäusen negativ. Folglich konnte ein mutagenes Potenzial zwar in somatischen Zellen, nicht aber in Keimzellen nachgewiesen werden.

Zusammen mit den Ergebnissen der Mutagenitätsprüfungen stellt der Wirkmechanismus von Fludarabinphosphat auf DNA-Ebene die Grundlage für den Verdacht auf ein tumorogenes Potenzial dar. Spezielle tierexperimentelle Tumorigenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da die beste-

henden Verdachtsmomente hinsichtlich des Risikos für die Entstehung von Sekundärtumoren als Folge der zytotoxischen Therapie mit Fludarabinphosphat nur mit Hilfe epidemiologischer Daten abgeklärt werden können.

Lokale Verträglichkeit

Gemäß den tierexperimentellen Ergebnissen aus Versuchen mit intravenöser Verabreichung von Fludarabinphosphat sind bei Anwendung des Präparates keine bedeutsamen lokalen Reizwirkungen an der Injektionsstelle zu erwarten. Sogar bei einer Fehlinjektion wurden nach paravenöser, intraarterieller und intramuskulärer Verabreichung einer wässrigen Lösung mit 7,5 mg/ml Fludarabinphosphat keine bedeutsamen lokalen Reizerscheinungen beobachtet. Die Vergleichbarkeit der Art von beobachteten Läsionen im Magen-Darm-Trakt nach intravenöser oder intragastraler Anwendung im Tierversuch spricht für die Annahme, dass es sich bei der durch Fludarabinphosphat induzierten Enteritis um eine systemische Wirkung handelt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid-Lösung (3,8 %) (für die Einstellung des pH-Wertes auf 7,7)

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 Durchstechflasche:
3 Jahre

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung beträgt 8 Stunden bei 25 °C und 7 Tage bei 5 °C. Der Anwender trägt die Verantwortung für andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Andernfalls trägt der Anwender die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen, wobei eine Aufbewahrungsdauer von 24 Stunden bei 2 bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschritten werden sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutylgummistopfen und Aluminiumversiegelung mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Schutzfolie verpackt.

BENDARABIN 50 mg



Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche mit 50 mg

5 Durchstechflaschen mit 50 mg

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Die Zubereitung von Bendarabin 50 mg zur parenteralen Anwendung erfolgt unter aseptischen Bedingungen unter Zugabe von sterilem Wasser für Injektionszwecke. Nach Rekonstitution mit 2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke sollte sich das Pulver innerhalb von höchstens 15 Sekunden vollständig auflösen. Die entstehende Lösung enthält pro Milliliter 25 mg Fludarabinphosphat, 25 mg Mannitol und Natriumhydroxid zur Einstellung auf einen pH-Wert von 7,7. Der pH-Wert des Endprodukts liegt zwischen 7,2 und 8,2.

Verdünnung

Die (auf Basis der Körperoberfläche des Patienten errechnete) erforderliche Dosis wird in eine Spritze aufgezogen. Zur intravenösen Bolusinjektion ist diese Dosis weiter in 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verdünnen. Zur Infusion kann die erforderliche Dosis in 100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt und über ca. 30 Minuten infundiert werden.

Visuelle Prüfung vor Gebrauch

Die hergestellte Lösung ist klar und farblos. Die Lösung ist vor Gebrauch visuell zu prüfen.

Nur klare und farblose Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden. Bei versehrtem Behältnis darf Bendarabin 50 mg nicht verwendet werden.

Handhabung und Entsorgung

Schwangeres Personal muss vom Umgang mit Bendarabin 50 mg ausgeschlossen werden.

Die Verfahren für eine ordnungsgemäße Handhabung gemäß den lokalen Bestimmungen für zytotoxische Arzneimittel sind einzuhalten. Bei der Handhabung und Zubereitung der Bendarabin 50 mg-Lösung ist Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Latex-Schutzhandschuhe und Schutzbrille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerschneiden der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichem Verschütten zu vermeiden.

Sollten Haut oder Schleimhaut mit der Lösung in Berührung kommen, so muss der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife gereinigt werden. Bei Kontakt mit den Augen sind diese gründlich mit reichlich Wasser auszuspülen. Eine Exposition durch Einatmen muss vermieden werden.

Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Substanzen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

69663.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.11.2009/16.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt