BfArM
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

AB* ZULASSUNGSBESCHEID

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
http://www.bfarm.de
Telefon: (0228) - 207 - 30
(0228) 99307 - 0
Telefax: (0228) - 207 - 5207
(0228) 99307 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

AZ für ein Arzneimittel zur Anwendung am Menschen

AP Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der Angaben des Antragstellers wird gemäß § 25 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445) in der geltenden Fassung folgende Zulassung erteilt:

AC Zulassungsnummer:

70972.00.00

AD Bezeichnung des Arzneimittels:

Levact

Stärke:

2,5 mg/ml

AE Darreichungsform:

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

AF Art der Anwendung:

Intravenöse Anwendung

AI Inhaber der Zulassung:

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
Deutschland

AA

*) Der EDV-Schlüssel ist nicht Bestandteil der Zulassung

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Mitvertrieb:

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
Deutschland

AJ Hersteller:

Temmler Werke GmbH
Weihenstephaner Strasse 28
81673 München
Deutschland

AK Zusammensetzung:

Eine Durchstechflasche mit 55 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

AL Wirkstoff:

Bendamustinhydrochlorid	25,0 mg

AS sonstiger Bestandteil:

Mannitol (Ph.Eur.)	30,0 mg

Eine Durchstechflasche mit 220 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

Wirkstoff:

Bendamustinhydrochlorid	100,0 mg

sonstiger Bestandteil:

Mannitol (Ph.Eur.)	120,0 mg

AV Verkaufsabgrenzung:

Verschreibungspflichtig

AN Zum Zulassungsbescheid gehören folgende Anlagen:
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Wortlaut der für das Behältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben
- Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben
- Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben
- Hersteller

Hinweis
Die Anlage „Hersteller“ ist vom pharmazeutischen Unternehmer eigenverantwortlich auszufüllen und entspricht dem Stand bei Abschluss der europäischen Phase.
Die Richtigkeit der Angaben ist vom pharmazeutischen Unternehmer mit Einreichung der Zulassungsmaske zu bestätigen und wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht geprüft.

Hinweis
Die Zuordnung der Packungsgrößen zu den in den Anlagen zur Packungsgrößenverordnung-PackungsV vom 22.06.2004 (BGBl. I S. 1318) aufgeführten Messzahlen ist vom pharmazeutischen Unternehmer eigenverantwortlich durchzuführen. Diese Zuordnung wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht geprüft und ist daher nicht Gegenstand des Bescheides.

AO

Rechtsbehelfsbelehrung
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

53175 Bonn, den 15. Dez. 2010

Im Auftrag

Dr. H. Enzmann
Dir. u. Prof.

BA Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 2170972.00.00

BB Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Levact

BD 2. Qualitative und 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.

BE 3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes, mikrokristallines Pulver.

BG 4. Klinische Angaben

BH 4.1 Anwendungsgebiete

Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie nicht geeignet 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 Stammzell-Transplantation geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.

BN 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
< 3.000/µl bzw. < 75.000/µl abgefallen sind (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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 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 Levact bei Kindern und Jugendlichen.

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

BI 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serumbilirubin > 3,0 mg/dl)
- Gelbsucht
- Schwere Knochenmarksuppression und starke Veränderungen des Blutbilds (Abfall der Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte auf < 3.000/µl bzw. < 75.000/µl)
- Größere chirurgische Eingriffe innerhalb 30 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukozytopenie
- Gelbfieberimpfung

BK 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
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 sich bei fortgesetzter Behandlung verschlimmern.

Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit Levact 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 $K^+ < 3,5$ mÄq/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 Gewebebereich gekühlt und der Arm hoch gelagert werden.

Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen, etwa die Gabe von Kortikosteroiden, zeigen keinen eindeutigen Nutzen.

BM 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 Ciclosporin oder Tacrolimus kann zu exzessiver Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation führen.

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

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

BL 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.

BQ 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.

BJ 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 sind die Daten aus den klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid ersichtlich.

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA-Datenbank	**Sehr häufig ≥1/10**	**Häufig ≥1/100 bis <1/10**	**Gelegent-lich ≥1/1.000 bis <1/100**	**Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000**	**Sehr selten <1/10.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion*			Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen		Tumorlysesyndrom				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombozyto-penie	Blutung, Anämie, Neutropenie			Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich-keit*		Anaphylak-tische Reak-tion, anaphy-laktoide Reaktion	Anaphylak-tischer Schock	

Systemorgan-klasse gemäß MedDRA-Datenbank	**Sehr häufig ≥1/10**	**Häufig ≥1/100 bis <1/10**	**Gelegent-lich ≥1/1.000 bis <1/100**	**Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000**	**Sehr selten <1/10.000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Nervensystems		Schlaflosigkeit		Somnolenz, Aphonie	Geschmacks-störung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinerges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herz-erkrankungen		Herzfunktions-störung, z. B. Palpitationen, Angina pectoris, Arrhythmie	Perikard-erguss		Tachykardie, Myokardinfarkt, Herzversagen	
Gefäß-erkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislauf-versagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungenfunktions-störung			Lungenfibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis			Hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Alopezie, Haut-veränderungen*		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulär-papuläres Exanthem, Hyperhidrosis		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Amenorrhoe			Unfruchtbarkeit	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabreichungsort	Schleimhaut-entzündung, Erschöpfung, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydrierung, Appetitlosigkeit			Multiorgan-versagen	
Untersuchungen	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkali-schen Phosphata-se, Anstieg von Bili-rubin, Hypokaliämie				

* nicht näher bezeichnet

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 vereinzelten Fällen wurde über Nekrose nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung 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.

BO 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.

BF 5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 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 prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie wurden 319 bislang unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronischer 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.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome
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 eine Krankheitsprogression 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 unabhängiger Bewertung des Ansprechens 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 prospektive, multizentrische, offene Studie 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 eine Krankheitsprogression, 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 dem Ansprechen und betrug im Durchschnitt 6,8 Zyklen im BP-Arm und 8,7 Zyklen im MP-Arm.
Die Patienten unter BP haben ein längeres, medianes progressionsfreies Überleben als Patienten unter MP (15 Monate [95 % KI 12 – 21] vs. 12 Monate [95 % KI 10 – 14]) (p=0,0566). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen ist unter BP mit 14 Monaten länger als unter MP mit 9 Monaten. Die Remissionsdauer betrug unter BP 18 Monate und unter MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant (35 Monate unter BP vs. 33 Monate unter MP). Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels, wobei die Dosis im BP-Arm signifikant häufiger gesenkt werden musste.

B2 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 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/m^2 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 signifikanten 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.

B3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

BR 6. Pharmazeutische Angaben

B7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)

BS 6.2 Inkompatibilitäten

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

BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Pulver ist unmittelbar nach dem Öffnen der Durchstechflasche zu rekonstituieren.
Das rekonstituierte Konzentrat ist unmittelbar mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verdünnen.

Infusionslösung
Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung 3,5 Stunden bei 25°C/60 % relativer Luftfeuchtigkeit und 2 Tage bei 2°C 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.

BX 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.

BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Die 26 ml Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.
Es sind Packungen zu 5, 10 und 20 Durchstechflaschen erhältlich.

Die 60 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.
Es sind Packungen zu 5 Durchstechflaschen erhältlich.

B4 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 Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) 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 Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt, so dass man ein Endvolumen von etwa 500 ml erhält.
Levact darf außer mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) 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.

BZ 7. Inhaber der Zulassung

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
Deutschland

Mitvertreiber

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

B5 8. Zulassungsnummer

2170972.00.00

B6 9. Datum der Erteilung der Zulassung

B10 10. Stand der Information

WA

Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 70972.00.00

WB

Wortlaut der für das Behältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben

WC

Wortlaut der für das Behältnis vorgesehenen Angaben:

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

Eine 26 ml Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.
Eine 60 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.
1 ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid.

Mannitol (Ph.Eur.)

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 25 mg
5/10/20 Durchstechflaschen
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg
5 Durchstechflaschen

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Arzneimittel muss nach Rekonstitution verdünnt werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

verwendbar bis:

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und Verdünnung: 3,5 Stunden bei 25°C/60 % RH sowie 2 Tage bei Lagerung von 2°C bis 8°C in Polyethylenbeuteln.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
Deutschland

Mitvertrieb:
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
Deutschland

Zul.-Nr.: 70972.00.00

Ch.-B.:

Verschreibungspflichtig

WD

Wortlaut der für die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben:

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

Eine 26 ml Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.
Eine 60 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.
1 ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid.

Mannitol (Ph.Eur.)

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 25 mg
5/10/20 Durchstechflaschen
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg
5 Durchstechflaschen

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Arzneimittel muss nach Rekonstitution verdünnt werden.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

verwendbar bis:

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und Verdünnung: 3,5 Stunden bei 25°C/60 % RH sowie 2 Tage bei Lagerung von 2°C bis 8°C in Polyethylenbeuteln.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

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

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
Deutschland

Mitvertrieb:
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
Deutschland

Zul.-Nr.: 70972.00.00

Ch.-B.:

Verschreibungspflichtig

PA Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 70972.00.00

PB Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben

PCX Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Bendamustinhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Levact und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Levact beachten?
3. Wie ist Levact anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levact aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST LEVACT UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Levact ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen angewendet wird (Zytotoxisches Arzneimittel).

Levact wird entweder alleine (Monotherapie) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der folgenden Krebserkrankungen angewendet:
- Chronische lymphatische Leukämie, falls eine Chemotherapie mit Fludarabin-Kombinationen für Sie nicht geeignet ist;
- Non-Hodgkin-Lymphome, die nicht oder nur kurz auf eine vorhergehende Rituximab-Behandlung angesprochen haben;
- multiples Myelom, falls eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzellentransplantation, eine Thalidomid oder Bortezomib enthaltende Behandlung für Sie nicht geeignet ist.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON LEVACT BEACHTEN?

Levact darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Bendamustinhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile von Levact sind;
- während Sie stillen;
- wenn Sie eine schweren Leberfunktionsstörung haben (Schädigung der für die Leberfunktion zuständigen Zellen);
- bei Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augen aufgrund von Leber- oder Bluterkrankungen);
- wenn Sie eine stark eingeschränkte Knochenmarkfunktion (Knochenmarkdepression) haben und sich die Zahl der weißen Blutzellen und/oder der Blutplättchen (Thrombozyten) stark verändert hat (weiße Blutzellen unter 3 000 bzw. Blutplättchen unter 75 000 Zellen pro Mikroliter);
- wenn Sie sich innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen haben;
- wenn Sie eine Infektion haben, insbesondere wenn diese mit einer verminderten Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie) einhergeht;
- in Kombination mit einer Gelbfieberimpfung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Levact ist erforderlich

- bei verminderter Fähigkeit des Knochenmarks, Blutzellen zu bilden. Vor Beginn der Behandlung mit Levact, jeder weiteren Behandlungsreihe und in den Pausen zwischen zwei Behandlungsreihen sollte die Anzahl der weißen Blutzellen und der Blutplättchen in Ihrem Blut ärztlich kontrolliert werden;
- bei Auftreten von Infektionen. Falls Sie Zeichen einer Infektion wie Fieber oder Atembeschwerden bei sich feststellen, verständigen Sie bitte Ihren Arzt;
- bei Hautreaktionen während der Behandlung mit Levact. Diese Reaktionen können an Schwere zunehmen;
- bei bestehenden Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinfarkt, Brustschmerzen, schweren Herzrhythmusstörungen (unregelmäßigem Herzschlag);
- bei Schmerzen in der Nierengegend, Blut im Harn oder einer verminderten Harnmenge. Falls Sie an einer sehr schweren Krankheit leiden, ist Ihr Körper unter Umständen nicht in der Lage, alle Abbauprodukte der absterbenden Krebszellen auszuscheiden. Dies kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis von Levact zu Nierenversagen und Herzproblemen führen (Tumorlysesyndrom). Ihr Arzt ist sich dessen bewusst und wird Ihnen unter Umständen andere Arzneimittel geben, um das zu verhindern;
- im Falle von schweren allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Achten Sie nach Ihrer ersten Behandlungsreihe auf etwaige Reaktionen auf die Infusion.

Männern, die mit Levact behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach deren Ende kein Kind zu zeugen. Da eine dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollten Sie sich vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung beraten lassen.

Eine versehentliche Injektion in das Gewebe außerhalb von Blutgefäßen (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 (siehe Abschnitt 4).

Bei Anwendung von Levact mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei der Anwendung von Levact in Kombination mit Arzneimitteln, die die Blutbildung im Knochenmark hemmen, kann sich die Wirkung auf das Knochenmark verstärken.

Bei der Anwendung von Levact in Kombination mit Arzneimitteln, die Ihre Immunantwort beeinflussen, kann diese Wirkung verstärkt werden.

Zytostatika können die Wirksamkeit von Lebendimpfstoffen gegen Virusinfektionen vermindern. Außerdem erhöhen Zytostatika das Risiko einer Infektion nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff (z. B. Impfung gegen Virusinfektionen).

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Levact kann genetische Schäden verursachen und hat in Tierstudien Missbildungen hervorgerufen. Sie dürfen Levact während der Schwangerschaft nicht anwenden, sofern dies nicht ausdrücklich von Ihrem Arzt als notwendig erachtet wird. Falls Sie eine Behandlung erhalten, sollten Sie sich medizinisch über die Risiken möglicher Nebenwirkungen der Behandlung für das ungeborene Kind beraten lassen. Eine genetische Beratung wird empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor und während der Behandlung mit Levact eine wirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden. Falls Sie während der Behandlung mit Levact schwanger werden, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren und eine genetische Beratung in Anspruch nehmen.

Männer sollten während der Behandlung mit Levact und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung kein Kind zeugen. Es besteht das Risiko, dass eine Behandlung mit Levact zu Unfruchtbarkeit führt. Ziehen Sie daher vor Behandlungsbeginn ggf. eine Beratung zur Spermienkonservierung in Erwägung.

Stillzeit
Levact darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Falls eine Behandlung mit Levact während der Stillzeit notwendig sein sollte, müssen Sie abstillen.

Fragen Sie vor der Einnahme aller Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie Nebenwirkungen wie Schwindel oder Bewegungsstörungen bemerken.

3. WIE IST LEVACT ANZUWENDEN?

Wenden Sie dieses Arzneimittel entsprechend der nachfolgenden Dosierungsempfehlungen an.

Levact wird in unterschiedlicher Dosierung über 30 – 60 Minuten in eine Vene verabreicht, und zwar entweder alleine (Monotherapie) oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die Zahl der weißen Blutzellen (Leukozyten) unter 3 000 und/oder die Zahl der Blutplättchen unter 75 000 pro Mikroliter Blut abfällt. Ihr Arzt wird diese Werte regelmäßig kontrollieren.

Chronische lymphatische Leukämie

Levact 100 mg pro m² Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Größe und Ihrem Gewicht)	an den Tagen 1 und 2
Behandlungszyklus nach 4 Wochen bis zu 6 Mal wiederholen	

Non-Hodgkin-Lymphome

Levact 120 mg pro m² Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Größe und Ihrem Gewicht)	an den Tagen 1 und 2
Behandlungszyklus nach 3 Wochen mindestens 6 Mal wiederholen	

Multiples Myelom

Levact 120 – 150 mg pro m² Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Größe und Ihrem Gewicht)	an den Tagen 1 und 2
Prednison 60 mg pro m² Körperoberfläche (basierend auf Ihrer Größe und Ihrem Gewicht) intravenös oder per os.	an den Tagen 1 bis 4
Behandlungszyklus nach 4 Wochen mindestens 3 Mal wiederholen	

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Zahl der weißen Blutzellen (Leukozyten) unter 3 000 und/oder die Zahl der Blutplättchen unter 75 000 pro Mikroliter Blut abfällt. Sie kann fortgesetzt werden, wenn sich die weißen Blutzellen wieder auf mehr als 4 000 und die Blutplättchen auf mehr als 100 000 Zellen pro Mikroliter Blut erhöht haben.

<u>Funktionsstörungen der Leber bzw. der Nieren</u>
Je nach Grad Ihrer Leberfunktionsstörung kann es notwendig sein, die Dosis entsprechend anzupassen (um 30 % bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung). Bei einer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Ihr behandelnder Arzt wird entscheiden, ob eine Dosisanpassung notwendig ist.

Art der Anwendung
Die Behandlung mit Levact sollte nur durch Ärzte mit entsprechender Erfahrung in der Tumortherapie erfolgen. Ihr Arzt wird Ihnen die genaue Dosis von Levact verabreichen und dabei die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Ihr behandelnder Arzt wird die Infusionslösung nach der Zubereitung wie vorgeschrieben verabreichen. Die Lösung wird in eine Vene als Kurzzeitinfusion über 30 – 60 Minuten gegeben.

Dauer der Anwendung
Für die Behandlung mit Levact gibt es keine generelle zeitliche Begrenzung. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Krankheit und dem Ansprechen auf die Behandlung.

Falls Sie sich Sorgen machen oder Fragen zur Behandlung mit Levact haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Levact vergessen haben

Falls eine Dosis von Levact vergessen wurde, wird Ihr Arzt üblicherweise das normale Dosisschema beibehalten.

Wenn Sie die Anwendung von Levact abbrechen

Ihr behandelnder Arzt wird entscheiden, ob die Behandlung zu unterbrechen ist oder eine Umstellung auf ein anderes Arzneimittel erfolgen sollte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Levact Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	Mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	Weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nach einer versehentlichen Injektion in das Gewebe anstatt in ein Blutgefäß (paravasale Injektion) wurden sehr selten Gewebeveränderungen (Nekrosen) beobachtet. Ein Brennen beim Einstechen der Infusionsnadel kann ein Zeichen für eine Verabreichung außerhalb der Blutgefäße sein. Die Folgen einer solchen Verabreichung können Schmerzen und schlecht heilende Hautschäden sein.

Bei einer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion wird die Dosierung von Levact vom Arzt neu bestimmt. Die Knochenmarkfunktion normalisiert sich in der Regel nach der Behandlung wieder. Eine beeinträchtigte Knochenmarkfunktion erhöht das Infektionsrisiko.

Sehr häufig:
- Verminderung der weißen Blutzellen (Leukopenie)
- Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin)
- Verminderung der Blutplättchen (Thrombopenie)
- Infektionen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schleimhautentzündung
- erhöhte Kreatininkonzentration im Blut
- erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut
- Fieber
- Erschöpfung.

Häufig:
- Blutungen (Hämorrhagien)
- Stoffwechselstörungen als Folge davon, dass Abbauprodukte absterbender Krebszellen in die Blutbahn gelangen
- verminderte Zahl der roten Blutzellen, was zu blasser Haut, Schwäche oder Kurzatmigkeit führen kann (Anämie)
- verminderte Zahl der Neutrophilen (Neutropenie)
- Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. allergische Hautreaktionen (Dermatitis), Nesselsucht (Urtikaria)
- Anstieg bestimmter Leberenzyme (AST/ALT)
- Anstieg des Enzyms Alkalische Phosphatase im Blut
- Anstieg des Gallenpigments (Bilirubin)
- niedriger Kaliumspiegel im Blut
- gestörte Herzfunktion
- Herzrhythmusstörungen
- niedriger oder hoher Blutdruck (Hypotonie oder Hypertonie)
- Störung der Lungenfunktion
- Durchfall
- Verstopfung
- Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Appetitlosigkeit
- Haarausfall
- Hautveränderungen
- Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)
- Schmerzen
- Schlaflosigkeit
- Schüttelfrost
- Austrocknung (Dehydrierung)

Gelegentlich:
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (Perikarderguss)

Selten:
- Blutvergiftung (Sepsis)
- schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- Anzeichen ähnlich einer anaphylaktischen Reaktion (anaphylaktoide Reaktionen)

- Schläfrigkeit
- Stimmverlust (Aphonie)
- Kreislaufkollaps
- Hautrötung (Erythem)
- Hautentzündung (Dermatitis)
- Juckreiz (Pruritus)
- Hautausschlag (makulopapuläres Exanthem)
- übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis)

Sehr selten:
- Primäre atypische Lungenentzündung (Pneumonie)
- Abbau der roten Blutkörperchen
- plötzlicher Blutdruckabfall, gelegentlich in Verbindung mit Hautreaktionen oder Ausschlag (anaphylaktischer Schock)
- Geschmackstörungen
- Taubheitsgefühl (Parästhesie)
- Nervenschmerzen in den Gliedmaßen (periphere Neuropathie)
- Erkrankung des Nervensystems (anticholinerges Syndrom)
- neurologische Störungen
- Koordinationsstörungen (Ataxie)
- Hirnhautentzündung (Enzephalitis)
- Herzrasen (Tachykardie)
- Herzinfarkt, Brustschmerzen
- Herzversagen
- Venenentzündung (Phlebitis)
- Gewebebildung in den Lungen (Lungenfibrose)
- blutige Entzündung der Speiseröhre (hämorrhagische Ösophagitis)
- Magen- oder Darmblutungen
- Unfruchtbarkeit
- multiples Organversagen

Es liegen Berichte über sekundäre Tumoren (myeolodysplastisches Syndrom, AML, Lungenkrebs) nach einer Behandlung mit Levact vor. Bislang konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit Levact festgestellt werden.

In einer kleinen Zahl von Fällen wurde von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) berichtet. Ob ein Zusammenhang mit Levact besteht, ist unklar.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LEVACT AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis: ..." angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

Hinweis zur Haltbarkeit nach dem Öffnen oder nach Zubereitung der Lösung
Infusionslösungen, die entsprechend der Anweisungen am Ende dieser Packungsbeilage hergestellt wurden, sind in Polyethylenbeuteln bei Raumtemperatur und 60 % relativer Luftfeuchtigkeit 3,5 Stunden und im Kühlschrank 2 Tage haltbar. Levact enthält keine Konservierungsmittel. Die Lösung darf daher nach den angegebenen Zeiträumen nicht mehr angewendet werden.

Die Einhaltung aseptischer Bedingungen liegt in der Verantwortung des Anwenders.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Levact enthält

Der Wirkstoff ist Bendamustinhydrochlorid.
1 Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid bzw. 100 mg Bendamustinhydrochlorid.
Nach der Zubereitung enthält 1 ml des Konzentrats 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid.

Der sonstige Bestandteil ist Mannitol (Ph.Eur.).

Wie Levact aussieht und Inhalt der Packung

Durchstechflaschen aus Braunglas mit Gummistopfen und Bördelkappe aus Aluminium.

Das Pulver ist weiß und kristallin.

Levact ist in Packungen zu 5, 10 und 20 Durchstechflaschen mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid und in Packungen zu 5 Durchstechflaschen mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München

Deutschland

Mitvertrieb:

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

Hersteller

Temmler Werke GmbH
Weihenstephaner Strasse 28
81673 München
Deutschland

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen

Belgien	Levact
Dänemark	Levact
Deutschland	Levact
Finland	Levact
Frankreich	Levact
Irland	Levact
Italien	Levact
Luxemburg	Levact
Norwegen	Levact
Österreich	Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Polen	Levact
Spanien	Levact
Vereinigtes Königreich	Levact

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie bei allen ähnlichen zytotoxischen Substanzen gelten aufgrund der möglichen erbgutschädigenden und karzinogenen Wirkung bei der Zubereitung strenge Sicherheitsmaßnahmen für Pflegepersonal und Ärzte. Beim Umgang mit Levact sind eine Inhalation und ein Haut- oder Schleimhautkontakt zu vermeiden (Handschuhe, Schutzkleidung und ggf. Schutzmaske tragen!). Etwaige kontaminierte Körperstellen sind gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen bzw. am Auge ist mit 0,9 % (isotoner) Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (Laminar-Flow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, absorbierender Einmalfolie. Kontaminierte Gegenstände sind zytostatisches Abfallmaterial. Bitte die nationalen Vorschriften zur Entsorgung von zytostatischem Material beachten. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist ausschließlich durch Lösung des Inhalts einer Durchstechflasche Levact in Wasser für Injektionszwecke wie folgt zuzubereiten:

1. Zubereitung des Konzentrats
Eine Durchstechflasche Levact mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid wird unter Schütteln in 10 ml gelöst. Eine Durchstechflasche Levact mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid wird unter Schütteln in 40 ml gelöst.

2. Zubereitung der Infusionslösung
Sobald eine klare Lösung vorliegt (in der Regel nach 5 – 10 Minuten) wird die empfohlene Gesamtdosis Levact sofort mit 0,9 % (isotoner) Kochsalzlösung verdünnt, so dass man ein Endvolumen von etwa 500 ml erhält. Levact darf mit keiner anderen Infusions- oder Injektionslösung verdünnt werden. Levact darf mit keinen anderen Substanzen in einer Infusion gemischt werden.

AB*
承認通知書

AZ
人に使用することを目的とする医薬品

AP
提出された資料及び申請者の申請に基づき、現行のドイツ薬事法（1976 年 8 月 24 日、法令公報（BGBl）第 I 部 p. 2445）第 25 条により以下のとおり承認する。

AC
承認番号：
70972.00.00

AD
医薬品の名称：
Levact
含量：
2.5 mg/mL

AE
剤形：
静注濃縮液用粉末

AF
使用方法：
静脈内投与

AI
承認保持者：

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
ドイツ

AA

*電子情報処理用のコードは本承認書の構成要素ではない。
BfArM は、連邦健康省の管轄下にある連邦研究機関のひとつである。

共同販売：
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)

ドイツ

AJ
製造元：
Temmler Werke GmbH
Weihenstephaner Strasse 28
81673 München
ドイツ

AK
組成：
静注濃縮液用粉末 55 mg 入りのバイアルには、以下の成分が含まれている：

AL
有効成分：
ベンダムスチン塩酸塩　　25.0 mg

AS
添加物：
マンニトール（欧州薬局方）　　30.0 mg

静注濃縮液用粉末 220 mg 入りのバイアルには、以下の成分が含まれている：
有効成分：
ベンダムスチン塩酸塩　　100.0 mg
添加物：
マンニトール（欧州薬局方）　　120.0 mg

AV
規制区分
処方せん医薬品

AN
本承認通知書には以下の別添がある：
- 製剤特性の要約
- 容器及び包装に記載する予定の文言
- 添付文書に記載する予定の文言
- 製品概要に記載する予定の文言
- 製造元

注意
別添「製造元」は、製薬会社が自己の責任において記入するもので、欧州段階の終了時点における状況に相当する。
記述内容の正しさに関しては、製薬会社が承認書テンプレートの提出をもって確認するものであり、医薬品医療機器連邦研究所（BfArM）の審査対象ではない。

注意
包装単位に関する命令（2004 年 6 月 22 日、法令公報（BGBl）第 I 部 p. 1318）の別添に記載の数量のどれを本剤の包装単位に割り当てるかは、製薬会社が自己の責任において決定する。この割り当ては医薬品医療機器連邦研究所（BfArM）の審査対象ではなく、したがって本通知書の対象ではない。
AO
法的救済について
本通知書に対する異議がある場合は、通知の公示後 1 カ月以内に申し立てることができる。異議申し立ては、医薬品医療機器連邦研究所（Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn）に対して書面にて又は口述にて行うこと。

53175 Bonn　2010 年 12 月 15 日

委任により

Dr. H. Enzmann
所長、教授

BA
承認通知書（承認番号 2170972.00.00）の別添

BB 製剤特性の要約
BC 1. 医薬品名
Levact

BD 2. 成分・含量
26 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg を含む。
60 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg を含む。
6.6 に従って溶解したとき、濃縮液 1 mL あたりベンダムスチン塩酸塩 2.5 mg を含む。
添加物の全リストは 6.1 を参照のこと。

BE 3. 剤形
静注濃縮液用粉末
白色の微結晶性粉末

BG 4. 臨床的特性
BH 4.1 適応・効能
フルダラビン併用化学療法に適さない慢性リンパ性白血病（Binet分類病期B又はC）患者における第一選択療法
リツキシマブ又はリツキシマブを含むレジメンで治療中、又は治療後6カ月以内に増悪した低悪性度非ホジキンリンパ腫患者における単剤療法。
65歳以上で、自家幹細胞移植に不適格であり、診断時に臨床的ニューロパチーがありサリドマイド又はボルテゾミブを投与できない多発性骨髄腫（Durie-Salmon分類病期IIで増悪がある、又は分類病期III）患者における第一選択療法としてプレドニゾンと併用する。

BN 4.2 用法・用量
30～60 分かけて静脈内投与する（6.6 参照）。
投与は化学療法薬の使用に適格な熟練した医師の監督下で行う。
骨髄機能低下患者では、化学療法による血液毒性が増強する。白血球数が 3,000/μL 未満、及び／又は血小板数が 75,000/μL 未満に減少している場合は、治療を開始してはならない（4.3 参照）。

慢性リンパ性白血病における単剤療法
4週サイクルのDay 1及びDay 2にベンダムスチン塩酸塩100 mg/m²（体表面積）を投与する。

リツキシマブ抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫における単剤療法
3週サイクルのDay 1及びDay 2にベンダムスチン塩酸塩120 mg/m²（体表面積）を投与する。

多発性骨髄腫
4週サイクルのDay 1及びDay 2にベンダムスチン塩酸塩120～150 mg/m²（体表面積）を投与し、Day 1からDay 4までプレドニゾン60 mg/m²を静脈内又は経口投与する。

白血球数が3,000/μL未満及び／又は血小板数が75,000/μL,未満に減少した場合は、治療を中止又は延期する。白血球数が4,000/μL超及び血小板が100,000/μL超となった後、治療を継続することができる。
白血球数及び血小板数の最低値には14～20日後に達し、3～5週後に回復する。治療をしない期間は、血球数を厳密にモニターすることが推奨される（4.4参照）。
非血液毒性が発現した場合は、前のサイクルの最重症 CTC Grade に基づいて減量する。CTC Grade 3 の毒性が発現した場合は、50%の用量減量が推奨される。CTC Grade 4 の毒性が発現した場合は、治療を中断することが推奨される。
用量調整を必要とする患者には、各サイクルのDay 1及びDay 2に、患者ごとに算出して減量した用量を投与する。
調製及び投与方法については6.6を参照のこと。

肝機能障害
薬物動態学的データに基づくと、軽度肝機能障害（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）患者での用量調整は不要である。中等度肝機能障害（血清ビリルビン 1.2～3.0 mg/dL）患者では、30%の用量減量が推奨される。
重度肝機能障害（血清ビリルビン 3.0 mg/dL 超）患者に関するデータは得られていない（4.3 参照）。

腎機能障害
薬物動態学的データに基づくと、軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 10 mL/min 超）患者での用量調整は不要である。重度腎障害患者における臨床経験は少ない。

小児患者
小児及び未成年に対する Levact の投与経験はない。

高齢患者
高齢患者において用量調整が必要であるというエビデンスは得られていない（5.2 参照）。

BI 4.3 禁忌
・本剤の有効成分又は添加物に対して過敏症のある患者（6.1 参照）
・授乳婦
・重度肝機能障害（血清ビリルビン 3.0 mg/dL 超）
・黄疸
・重度骨髄抑制及び重度血球数変化（白血球数が 3,000/μL 未満及び／又は血小板数が 75,000/μL, 未満に減少）
・投与開始前 30 日以内の大手術
・感染症（特に白血球減少症を伴うもの）
・黄熱病ワクチン接種

BK 4.4 特別な警告及び使用上の注意
骨髄抑制
ベンダムスチン塩酸塩を投与した患者では、骨髄抑制が発現することがある。投与による骨髄抑制が発現した場合は、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、好中球数を少なくとも週 1 回モニ

ターする。次の治療サイクルを開始する前に、白血球数が 4,000/μL 超及び／又は血小板数が 100,000/μL 超であることが望ましい。

感染症

肺炎及び敗血症などの感染症が報告されている。まれに感染症を原因とする入院、敗血症性ショック、死亡が認められている。ベンダムスチン塩酸塩投与後に好中球減少症及び／又はリンパ球減少症が発現した患者は、感染症にかかりやすい。ベンダムスチン塩酸塩投与後に骨髄抑制が発現した患者には、感染症の症状（発熱や呼吸困難など）に気づいたら医師に連絡するよう指導する。

皮膚症状

皮膚症状が多く報告されている。これらの事象には発疹、中毒性皮疹、水疱性発疹などがある。一部の事象はベンダムスチン塩酸塩と他の抗癌剤との併用投与時に発現したため、ベンダムスチン塩酸塩との明確な因果関係は不明である。皮膚症状は進行することがあり、また、投与を継続すると悪化するおそれがある。皮膚症状が進行性である場合は、Levact の投与を中断又は中止する。重度の皮膚症状にベンダムスチン塩酸塩との因果関係が疑われた場合は、投与を中止する。

心疾患患者

ベンダムスチン塩酸塩投与期間中は血中カリウム濃度を厳密にモニターし、カリウムイオンが 3.5 mEq/L 未満であればカリウム補給剤を投与し、心電図測定も行う。

悪心・嘔吐

悪心・嘔吐の対症療法として制吐薬を投与することができる。

腫瘍崩壊症候群

臨床試験で Levact を投与した患者において、腫瘍崩壊症候群が報告されている。腫瘍崩壊症候群は、通常、本剤の初回投与後 48 時間以内に発現し、適切な治療を行わないと急性腎不全及び死亡に至ることがある。予防策として、適切な体内水分量を維持し、血液生化学検査値（特にカリウム濃度及び尿酸値）の厳密なモニターを行う。本剤の投与開始 1～2 週間にアロプリノールを併用することを検討してもよいが、標準治療ではない。アロプリノールとベンダムスチンの併用投与で、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が数例報告されている。

アナフィラキシー

臨床試験では、ベンダムスチン塩酸塩による infusion reaction が多く発現している。症状は概ね軽度で、発熱、悪寒、そう痒症、発疹などがある。まれに、重度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応がみられている。第 1 サイクルの終了後に、infusion reaction を示唆する症状がないか患者に訊ねること。これまでに infusion reaction が発現したことがある患者では、以降のサイクルにおいて、抗ヒスタミン薬、解熱薬、コルチコステロイド薬など、重度の反応を予防するための対策を講じる。Grade 3 以上のアレルギー（アレルギー様）反応が発現した患者では、通常、本剤の再投与は行わないこと。

避妊

ベンダムスチン塩酸塩は催奇形性及び変異原性を有する。

本剤投与中、女性は妊娠するべきではない。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後 6 カ月間は避妊させること。永続的な不妊となる場合があるため、投与開始前に精子の保存をするよう助言を試みること。

血管外漏出

血管外漏出が認められた場合は、直ちに投与を中止する。軽く吸引した後、針をはずす。その後患部を冷やし、腕を挙上させる。

コルチコステロイド薬の投与などによる追加治療では、明確な効果は認められていない。

BM 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

in vivo における相互作用試験は実施されていない。

Levact を骨髄抑制剤と併用すると、本剤及び／又は併用薬の骨髄に対する作用が増強することがある。基本的に、患者の全身状態を悪化させる治療や骨髄の機能を低下させる治療は、本剤の毒性を増強させる可能性がある。

本剤をシクロスポリン又はタクロリムスと併用すると、リンパ増殖のリスクを伴う過剰な免疫抑制が発現することがある。

細胞増殖抑制剤は生ワクチン接種後の抗体産生を抑制して感染リスクを上昇させ、これにより患者が死に至ることがある。このようなリスクは、基礎疾患によりすでに免疫不全状態にある患者で高い。

ベンダムスチンの代謝には、チトクローム P450（CYP）1A2 アイソザイムが関与している（5.2 参照）。したがって、CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン、シプロフロキサシン、アシクロビル、シメチジンなど）との相互作用が発現する可能性がある。

BL 4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦への投与

Levact の妊婦への投与に関する十分なデータはない。非臨床試験において、ベンダムスチンの胚・胎児致死性、催奇形性及び遺伝毒性が認められている（5.3 参照）。特に必要である場合を除き、本剤を妊娠中に投与してはならない。母親には胎児へのリスクについての情報を伝えること。本剤の投与が不可欠である場合や、本剤を投与中に患者が妊娠した場合は、胎児へのリスクについて患者に理解させ、継続的にモニターする。遺伝カウンセリングの可能性についても検討する。

妊娠可能な女性への投与／避妊

妊娠可能な女性は、本剤の投与前及び投与中は有効な避妊法を用いること。本剤を投与する男性患者は、投与中及び投与終了後 6 カ月間は避妊することが推奨される。本剤の投与により永続的な不妊となる可能性があるため、投与開始前に精子の保存をするよう助言を試みること。

授乳婦への投与

ベンダムスチンが乳汁中に移行するかどうかは不明であるため、授乳婦への Levact の投与は禁忌である（4.3 参照）。本剤投与中は授乳を中止させること。

p9

BQ 4.7 運転及び機械操作等への影響

運転及び機械操作等への影響を検討する試験は実施されていない。しかし、Levact 投与中に、運動失調、末梢性ニューロパチー及び傾眠が報告されている（4.8 参照）。患者には、このような副作用に気づいた場合は、自動車の運転や機械操作など危険を伴う作業は避けるように指導すること。

BJ 4.8 副作用

ベンダムスチン塩酸塩で最も多くみられる副作用は血液学的副作用（白血球減少症、血小板減少症）、皮膚毒性（アレルギー反応）、全身症状（発熱）、消化管症状（悪心・嘔吐）であった。
以下の表に、ベンダムスチン塩酸塩の臨床試験で得られたデータを示す。

MedDRA 器官別大分類	**極めて高頻度 1/10 以上**	**高頻度 1/100 以上 1/10 未満**	**低頻度 1/1000 以上 1/100 未満**	**まれ 1/10000 以上 1/1000 未満**	**極めてまれ 1/10000 未満**	**頻度不明（入手データからは頻度が判断できない）**
感染症および寄生虫症	感染*			敗血症	原発性異型肺炎	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		腫瘍崩壊症候群				
血液およびリンパ系障害	白血球減少症*、血小板減少症	出血、貧血、好中球減少症			溶血	
免疫系障害		過敏症*		アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応	アナフィラキシーショック	
神経系障害		不眠症		傾眠、失声症	味覚異常、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、抗コリン作動性症候群、神経学的障害、運動失調、脳炎	
心臓障害		心機能障害（動悸、狭心症、不整脈など）	心嚢液貯留		頻脈、心筋梗塞、心不全	

血管障害		低血圧、高血圧		急性循環不全	静脈炎	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		肺機能障害			肺線維症	
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢、便秘、口内炎			出血性食道炎、消化管出血	
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、皮膚障害*		紅斑、皮膚炎、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、多汗症		
生殖系および乳房障害		無月経			不妊症	
一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症、疲労、発熱	疼痛、悪寒、脱水、食欲不振			多臓器不全	
臨床検査	ヘモグロビン減少、クレアチニン増加、尿素増加	AST 増加、ALT 増加、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン増加、低カリウム血症				

*他に特定されない

ベンダムスチンをアロプリノールと併用投与した患者、又はベンダムスチンをアロプリノール及びリツキシマブと併用投与した患者において、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が少数例報告されている。
CD4/CD8 比が低下することがある。リンパ球数の減少が報告されている。免疫不全状態にある患者では、感染症（帯状疱疹など）のリスクが上昇する可能性がある。
偶発的な血管外投与後の壊死、ならびに中毒性表皮壊死融解症、腫瘍崩壊症候群、及びアナフィラキシーが報告されている。
骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病及び気管支癌など二次腫瘍の報告がある。本剤との因果関係の有無については未確定である。

BO 4.9 過量投与

Levact を 3 週間ごとに 30 分かけて静脈内投与したときの最大耐用量（MTD）は 280 mg/m²であった。虚血性の心電図変化と一致する CTC Grade 2 の心イベントが発現し、用量制限毒性と判断された。
その後の試験で、本剤を 3 週サイクルの Day 1 と Day 2 に 30 分かけて静脈内投与したところ、MTD は 180 mg/m^2 であった。この用量制限毒性は Grade 4 の血小板減少症であった。この投与スケジュールでは、心毒性は用量制限毒性ではなかった。

対応措置

特異的な解毒薬はない。血液学的副作用の治療に有効な対応措置として、骨髄移植及び輸血（血小板、濃厚赤血球）を行うか、血液学的増殖因子を投与することができる。

ベンダムスチン塩酸塩とその代謝物は、少量しか透析されない。

BF 5. 薬理学的特性

B1 5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗悪性腫瘍剤、アルキル化剤

ATC コード：L01AA09

ベンダムスチン塩酸塩は、独自の活性を有するアルキル化系抗癌剤である。本剤の主な抗腫瘍作用及び殺細胞作用は、アルキル化による DNA の 1 本鎖及び 2 本鎖の架橋形成である。この作用により、DNA マトリックスの機能及び DNA の合成・修復機序が阻害される。

本剤の抗腫瘍効果は、様々なヒト腫瘍細胞株（乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、様々な白血病）を用いた多くの *in vitro* 試験、及び *in vivo* ではマウス、ラット、ヒト由来の腫瘍（黒色腫、乳癌、肉腫、リンパ腫、白血病、小細胞肺癌）を用いた様々な実験腫瘍モデルにおいて実証されている。

ベンダムスチン塩酸塩は、ヒト腫瘍細胞株において、他のアルキル化剤とは異なる活性プロファイルを示した。本剤は様々な耐性機序を有するヒト腫瘍細胞株において、交差耐性を示さないか、又は極めてわずかしか示さなかった。この理由のひとつとして、DNA 相互作用の持続が比較的長いことが挙げられる。また、臨床試験において、ベンダムスチンとアントラサイクリン系薬剤、アルキル化剤又はリツキシマブとの間には完全な交差反応はないことが示されているが、評価した被験者数は少ない。p12

慢性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病への適応については、ベンダムスチンとクロラムブシルを比較した非盲検試験 1 試験で妥当性が示されている。このプロスペクティブ多施設共同無作為化試験では、これまでに、治療を要する Binet 分類病期 B 又は C の慢性リンパ性白血病を有する未治療の患者 319 例を組み入れている。第一選択療法としてベンダムスチン塩酸塩 100 mg/m²を Day 1 と Day 2 に静脈内投与する群（BEN 群）とクロラムブシル 0.8 mg/kg を Day 1 と Day 15 に投与する群（CLB 群）を比較した（両群とも 6 サイクル）。腫瘍崩壊症候群を予防するために、患者にアロプリノールを投与した。

BEN 群では、無増悪生存期間の中央値が CLB 群より有意に長かった（21.5 カ月と 8.3 カ月、*P*<0.0001）。全生存期間では、両群間に統計的有意差は認められなかった（中央値に達していない）。寛解持続期間の中央値は、BEN 群で 19 カ月、CLB 群で 6 カ月であった（*P*<0.0001）。両群の安全性評価では、内容及び頻度ともに予想外の副作用は示されなかった。BEN 群では 34%の患者で用量が減量された。また BEN 群の 3.9%の患者が、アレルギー反応のため投与を中止した。

低悪性度非ホジキンリンパ腫

低悪性度非ホジキンリンパ腫への適応は、第 II 相非対照試験 2 試験に基づいている。

このプロスペクティブ多施設共同非盲検ピボタル試験では、リツキシマブの単剤療法又は併用療法が無効の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者100例に、BENを単剤投与した。患者は、前治療として化学療法又は生物療法を3サイクル（中央値）受けていた。また、過去に受けたリツキシマブを含む治療の中央値は2サイクルであった。6カ月以内にリツキシマブによる治療が無効であった患者、又は6カ月以内に増悪した患者を組み入れた。6サイクル以上の投与を予定し、各サイクルのDay 1及びDay 2にBEN 120 mg/m^{2}を静脈内投与した。投与期間は奏効に応じて異なった（6サイクル以上）。独立した判定の結果、全奏効率は75%、完全寛解は17%、部分寛解は58%

であった。寛解持続期間の中央値は40週間であった。この用量と投与スケジュールにおけるBENの忍容性は、概ね良好であった。
さらにこの適応は、77 例を対象とした別のプロスペクティブ多施設共同非盲検試験でも妥当性が示されている。この試験の患者集団は比較的不均一であり、リツキシマブの単剤療法又は併用療法が無効の低悪性度又は形質転換型の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者が含まれていた。リツキシマブによる治療が無効であった患者、又は 6 カ月以内に増悪した患者、若しくは過去にリツキシマブの投与で副作用が認められた患者を組み入れた。患者は、前治療として化学療法又は生物療法を 3 サイクル（中央値）受けていた。また、過去に受けたリツキシマブを含む治療の中央値は 2 サイクルであった。全奏効率は 76%、寛解持続期間の中央値は 5 カ月であった［29 週（95%信頼区間 22.1～43.1）］。p13

多発性骨髄腫
プロスペクティブ多施設共同無作為化非盲検試験において、進行性多発性骨髄腫（Durie-Salmon 分類病期 II で増悪がある、又は病期 III）患者 131 例を組み入れた。第一選択療法として、ベンダムスチン塩酸塩とプレドニゾンの併用療法（BP）をメルファランとプレドニゾンの併用療法（MP）と比較した。移植が不適格で特定の併存疾患がない患者を試験の選択基準とした。それぞれプレドニゾンと併用で、BP 群には各サイクルの Day 1 及び Day 2 にベンダムスチン塩酸塩 150 mg/m²、MP 群には各サイクルの Day 1 にメルファラン 15 mg/m²を静脈内投与した。投与期間は奏効に応じて異なり、BP 群では平均 6.8 サイクル、MP 群では平均 8.7 サイクルであった。
BP 群では、無増悪生存期間の中央値が MP 群よりも長かった［15 カ月（95%信頼区間 12～21）と 12 カ月（95%信頼区間 10～14）］（*P* = 0.0566）。治療無効までの期間の中央値は、BP 群で 14 カ月、MP 群で 9 カ月であり、BP 群の方が長かった。寛解持続期間の中央値は、BP 群で 18 カ月、MP 群で 12 カ月であった。全生存期間には、統計的有意差は認められなかった（BP 群で 35 カ月、MP 群で 33 カ月）。両群における忍容性は、それぞれの薬剤で既知の安全性プロファイルと同様であり、用量減量となった頻度は、BP 群の方が有意に高かった。

B2 5.2 薬物動態学的特性
分布
患者 12 例に、120 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内投与したときの消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 28.2 分であった。
30 分静脈内投与後の中心分布容積は 19.3 L であった。静脈内ボーラス投与後の定常状態分布容積は 15.8～20.5 L であった。
血漿蛋白結合率（主にアルブミン）は 95%を上回った。

代謝
ベンダムスチンの主な代謝経路は、モノヒドロキシベンダムスチン及びジヒドロキシベンダムスチンへの加水分解である。肝臓でチトクローム P450（CYP）1A2 アイソザイムにより N-デスメチルベンダムスチン及び γ - 水酸化ベンダムスチンに代謝される。ベンダムスチンは主にグルタチオン抱合により代謝される。
ベンダムスチンは *in vitro* で CYP 1A4、CYP 2C9/10、CYP 2D6、CYP 2E1 及び CYP 3A4 を阻害しない。
排泄
患者 12 例に 120 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内投与したときの平均全身クリアランスは 639.4 mL/min であった。投与量の約 20%が 24 時間以内に尿中に回収された。尿中排泄量は、モノヒド

ロキシ-ベンダムスチン＞ベンダムスチン＞ジヒドロキシ-ベンダムスチン＞酸化代謝物＞N-デスメチルベンダムスチンであった。胆汁中には主に極性代謝物が排泄された。

肝機能障害

肝臓の 30～70%に腫瘍浸潤があり、かつ軽度肝機能障害（血清ビリルビン 1.2 mg/dL 未満）を有する患者では、薬物動態に変化はなかった。C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2ß}$、分布容積及びクリアランスに、肝機能及び腎機能が正常な患者との有意差は認められなかった。ベンダムスチンの AUC と全身クリアランスは血清ビリルビンに反比例する。

腎機能障害

クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 超の患者（透析依存患者を含む）では、C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2ß}$、分布容積及びクリアランスに、肝機能及び腎機能が正常な患者との有意差は認められなかった。

高齢患者

薬物動態試験には 84 歳までの被験者を含めた。高齢であることがベンダムスチンの薬物動態に影響することはない。

B3 5.3 前臨床安全性データ

臨床試験では認められなかったが、動物では臨床投与量と同程度の投与量でみられ、臨床使用と関連する可能性のある副作用は以下のとおりである。

イヌの組織学的検査において、粘膜充血及び消化管出血が肉眼的に認められた。顕微鏡検査では、免疫抑制を示すリンパ組織の広範な変化、腎尿細管や精巣管の変化、前立腺上皮の萎縮性・壊死性変化が認められた。

動物を用いた試験で、ベンダムスチンは胎児毒性及び催奇形性を有することが示された。

本剤は染色体異常を誘発し、*in vivo* 及び *in vitro* において変異原性を示した。雌マウスを用いた長期試験において、本剤は癌原性を示した。

BR 6. 製剤学的特性

B7 6.1 添加物一覧

マンニトール（欧州薬局方）

BS 6.2 配合禁忌

本剤は、6.6 に記載した医薬品以外と配合してはならない。

BT 6.3 使用期限

3 年間

バイアルを開封後は直ちに粉末を溶解させること。

溶解した濃縮液は、直ちに 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液で希釈すること。

静注用溶液

溶解及び希釈後の溶液は、25℃/60%RH で 3.5 時間、2～8℃で 2 日間、化学的及び物理的に安定である。

微生物学的観点から、調製済みの溶液は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合、使用者は保存期間及び保存条件に関する責任を負うこと。

BX 6.4 保存に関する特別な注意

バイアルは遮光のため外箱に入れて保管する。

溶解又は希釈後の保存条件は 6.3 を参照ポリエチレン製袋において、
のこと。

BY 6.5 包装

ゴム栓とアルミ製フリップオフキャップ付きの、26 mL又は60 mLのType I褐色ガラスバイアル入り。
26 mLバイアルにはベンダムスチン塩酸塩25 mgが含まれる。1箱にバイアル5本、10本及び20本が入っている。
60 mLバイアルにはベンダムスチン塩酸塩100 mgが含まれる。1箱にバイアル5本が入っている。

B4 6.6 廃棄及び取扱いに関する特別な注意

Levactを扱う際は、吸入、皮膚又は粘膜への接触を避けること（手袋や防護服を着用すること）。体についた場合は、水と石鹸で十分に洗い、眼に入った場合は生理食塩水で洗い流すこと。可能な場合は、使い捨ての防水性吸着ホイルを用いて特別な安全作業台（層流）で作業することが推奨される。妊娠中の職員は細胞増殖抑制剤を扱わないこと。

静注濃縮液用粉末は注射用水で溶解し、9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液で希釈後に静脈内投与する。操作は無菌的に行う。

1. 溶解

ベンダムスチン塩酸塩 25 mg を含む Levact のバイアル 1 本につき注射用水 10 mL を加え、振り混ぜて溶解する。

ベンダムスチン塩酸塩 100 mg を含む Levact のバイアル 1 本につき注射用水 40 mL を加え、振り混ぜて溶解する。

溶解した濃縮液には1 mLあたりベンダムスチン塩酸塩2.5 mgが含まれ、無色透明な液体になっている。

2. 希釈

液が透明になったら（通常は5～10分）、推奨用量のLevactを直ちに9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液で希釈し、最終容量を約500 mLとする。Levactの希釈には9 mg/mL（0.9%）の塩化ナトリウム注射液を用い、他の注射液は使用しない。

3. 投与

溶液を30～60分かけて静脈内投与する。

バイアルは 1 回使い切りである。

未使用製剤又は廃棄材料は、各国の要件に従って廃棄する。

BZ 7. 承認取得者

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80992 München
ドイツ

共同販売

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
ドイツ
電話：+49 (0)6431 701-0
ファックス：+49 (0)6431 74272

B5 8. 承認番号

2170972.00.00

B6 9. 初回承認日／承認更新日

B10 10. 本文書の作成又は改訂年月

WA
承認通知書（承認番号70972.00.00）の別添

WB
容器及び包装に記載する予定の文言

WC
容器に記載する予定の文言

Levact 2.5 mg/mL　静注濃縮液用粉末
ベンダムスチン塩酸塩
26 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg を含む。
60 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg を含む。
溶解したとき、濃縮液1 mLあたりベンダムスチン塩酸塩2.5 mgを含む

マンニトール（欧州薬局方）

静注濃縮液用粉末　25 ㎎入り
バイアル 5 本／10 本／20 本
静注濃縮液用粉末　100 ㎎入り
バイアル 5 本

溶解及び希釈後に静脈内投与する。
添付文書に従うこと。

医薬品は子供の手の届かないところに保管すること。

この医薬品は、溶解後に希釈すること。
本剤は 1 回使い切りである。

使用期限：

バイアルは遮光のため外箱に入れて保管すること
溶解及び希釈後の化学的・物理的安定性：
ポリエチレン製袋中、25℃/60%RHで3.5時間、2～8℃で2日間安定。

微生物学的観点から、調製済みの溶液は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合、保存期間及び保存条件に関する責任は使用者が負うこと。

未使用製剤又は廃棄材料は、各国の要件に従って廃棄する。

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80922 München
ドイツ

共同販売：
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
ドイツ

承認番号：70972.00.00
バッチ番号：
処方せん医薬品

WD
包装に表示する予定の文言
Levact 2.5 mg/mL　静注濃縮液用粉末
ベンダムスチン塩酸塩

26 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg を含む。
60 mL バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 100 mg を含む。
溶解したとき、濃縮液1 mLあたりベンダムスチン塩酸塩2.5 mgを含む
マンニトール（欧州薬局方）
静注濃縮液用粉末　25 ㎎入り
バイアル 5 本／10 本／20 本
静注濃縮液用粉末　100 ㎎入り
バイアル 5 本

溶解及び希釈後静脈内投与する。
添付文書に従うこと。

医薬品は子供の手の届かないところに保管すること。

この医薬品は、溶解後に希釈すること。
本剤は 1 回使い切りである。

使用期限：

バイアルは遮光のため外箱に入れて保管する。
溶解及び希釈後の化学的・物理的安定性：
ポリエチレン製袋中、25℃/60%RHで3.5時間、2～8℃で2日間安定。

微生物学的観点から、調製済みの溶液は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合、保存期間及び保存条件に関する責任は使用者が負うこと。

未使用製剤又は廃棄材料は、各国の要件に従って廃棄する。

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80922 München
ドイツ

共同販売：
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
ドイツ

承認番号：70972.00.00
バッチ番号：
処方せん医薬品

PA
承認通知書（承認番号70972.00.00）の別添

PB
添付文書に記載する予定の文言

PCX
使用説明書：患者のための情報
Levact 2.5 mg/mL　静注濃縮液用粉末
有効成分：ベンダムスチン塩酸塩

本剤の使用をはじめる前に、この添付文書全文を注意深くお読みください。

- この添付文書は大切に保管してください。後日確認する必要がでてくるかもしれません。
- さらに質問があるときは、担当医又は薬剤師にお尋ねください。
- この薬はあなた個人に処方されたものです。他の人に渡してはいけません。たとえあなたと似た症状があっても、その人にとって有害になる可能性があります。
- ここに示した副作用によってあなたの状態が著しく損なわれるか、又はこの使用説明書に記載されていない副作用を認めたときには、担当医又は薬剤師に報告してください。

この添付文書の内容は以下のとおりです：

1．Levactとは何の薬で、何に用いるのか
2．Levactの使用前に注意すべきこと
3．Levactの使用方法
4．起こりうる副作用
5．Levactの保管方法
6．その他の情報

1．Levactとは何の薬で、何に用いるのか

Levactは、特定の癌疾患の治療に用いられる医薬品（細胞傷害性薬剤）です。

Levactは、単独で（単剤療法）、又は他の医薬品と併用して以下の癌の治療に用いられます：

- フルダラビンを併用する化学療法が適さない慢性リンパ性白血病
- リツキシマブによる治療が無効又は短期間しか有効でなかった非ホジキンリンパ腫
- 自家幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド又はボルテゾミブを含む治療が適さない多発性骨髄腫

2．Levactの使用前に注意すべきこと

以下の場合にはLevactを使用することはできません。

- 本剤の有効成分であるベンダムスチン塩酸塩又は本剤に含まれる添加物に対して過敏症（アレルギー）がある場合
- 授乳中の場合
- 重度の肝機能障害（肝機能をつかさどる細胞の障害）がある場合
- 黄疸（肝臓又は血液の病気が原因で、皮膚又は眼が黄色く染まる状態）がみられる場合
- 骨髄機能の著しい低下（骨髄抑制）があり、白血球数及び／又は血小板数が著しく変化している（白血球数が3,000/μL未満、血小板数が75,000/μL未満）場合
- 本剤投与開始前30日以内に、大手術を受けている場合
- 感染症（特に白血球数の減少（白血球減少症）を伴うもの）に罹っている場合
- 黄熱病ワクチンを接種した場合

以下の場合、Levactの使用には特別な注意が求められます。

- 血液細胞を作る骨髄の能力が低下している場合。Levactによる治療開始の前、次の一連の治療を開始する前、及び二連の治療の間の休薬期には、医師による白血球数及び血小板数の検査を受けるべきです。
- 感染症が起こった場合。発熱や呼吸困難など感染症の徴候が認められたときには、担当医に報告してください。
- Levactの使用中に皮膚症状が出た場合。皮膚症状は悪化することがあります。
- 心筋梗塞、胸痛、重度の不整脈（脈拍が不規則になること）などの心疾患がある場合。
- 腎臓付近の痛み、血尿がある場合、又は尿の量が減少した場合。非常に重い病気にかかっていると、体が、壊死した癌細胞の分解物をすべて体外に排出することができないことがあります。この場合、Levactの最初の投与から48時間以内に腎不全及び心臓の障害が起こることがあります（腫瘍崩壊症候群）。あなたの担当医はこのことを認識しており、こうした事態にならないように、場合によっては別の薬剤を投与することがあります。
- 重いアレルギー様反応又は過敏反応が起こった場合。初回の治療時には、万一の反応に注意してください。

Levactによる治療を受ける男性には、治療中及び治療終了後6カ月間は避妊することを勧めます。永続的な不妊となることがあるので、治療開始前に精子の保存について相談するとよいでしょう。

薬剤を誤って血管以外の組織に注射してしまった（血管外投与）場合には、ただちに注射を中止しなければなりません。軽く吸引した後に注射針を抜き、患部を冷やして腕を高く上げておきます。コルチコステロイド薬の投与などの追加治療には明らかな効果は認められていません（第4項を参照のこと）。

Levactと他の医薬品との併用
もしもあなたが他の医薬品を服用・使用しているか、又は最近服用・使用した場合には、それが処方せん医薬品でなくても、担当医又は薬剤師に報告してください。

骨髄の造血機能を阻害する他の医薬品とLevactを併用すると、骨髄に対する作用が増強されることがあります。

免疫反応に影響を与える他の医薬品とLevactを併用すると、免疫抑制効果が増強されることがあります。

細胞増殖抑制剤は、ウイルス感染症に対する生ワクチンの効果を低下させることがあります。また、細胞増殖抑制剤は、生ワクチン（たとえばウイルス感染症に対するワクチン）の接種後の感染リスクを増大させます。

妊娠及び授乳
妊娠
Levactは、遺伝的障害の原因となることがあり、動物実験では奇形を引き起こしています。あなたの担当医がLevactの使用が特に必要だと考えない限りは、妊娠中にLevactを使用してはなりません。もしもLevactによる治療を受ける場合には、治療の副作用による胎児へのリスクについて医学相談を受けるべきです。遺伝相談も受けるとよいでしょう。

妊娠可能な年齢の女性は、Levactの投与前及び投与中に有効な避妊法を用いなければなりません。もしも本剤による治療中に妊娠した場合には、ただちに担当医に報告し、遺伝相談を受けるべきです。

男性は、本剤による治療中及び治療終了後6カ月間は、避妊するべきです。本剤による治療が不妊の原因となる危険がありますので、治療開始前に精子保存について相談することを検討してください。

授乳
授乳中にLevactを使用することはできません。もしも授乳中にLevactによる治療が必要となったときには、授乳を中止しなければなりません。

どんな医薬品でも、服用する前に担当医又は薬剤師に相談してください。

運転及び機械操作
運転及び機械の操作への影響を調べる試験は行われていません。めまいや運動障害のような副作用に気付いたときには車の運転や機械などの操作をしてはいけません。

3. Levactの使用方法
Levactは、以下に示す推奨用量に従って使用してください。

Levactは、様々な用量で、30～60分かけて静脈内に投与されます。単独で（単剤療法）、又は他の医薬品と併用して投与することができます。

白血球数が3,000/μL未満、及び／又は血小板数が75,000/μL未満に減少している場合は、Levactの投与を開始すべきではありません。あなたの担当医は、白血球数、血小板数を定期的に検査します。

慢性リンパ性白血病

Levact 100 mg/m^2（体表面積）（あなたの身長と体重に基づいて計算されます）	サイクルの1日目と2日目
4週間ごとに治療サイクルを6回まで繰り返す。	

非ホジキンリンパ腫

Levact 120 mg/m^2（体表面積）（あなたの身長と体重に基づいて計算されます）	サイクルの1日目と2日目
3週間ごとに治療サイクルを6回以上繰り返す。	

多発性骨髄腫

Levact 120～150 mg/m^2（体表面積）（あなたの身長と体重に基づいて計算されます）	サイクルの1日目と2日目
プレドニゾン 60 mg/m^2（体表面積）（あなたの身長と体重に基づいて計算されます）の静脈内又は経口投与	サイクルの１日目から4日目まで
4週間ごとに治療サイクルを3回以上繰り返す。	

白血球数が3,000/μL未満、及び／又は血小板数が75,000/μL未満に減少した場合は、Levactの投与を中止すべきです。白血球数が4,000/μL、血小板数が100,000/μLを超えるまで回復した場合には、投与を継続することができます。

肝機能もしくは腎機能の障害

あなたの肝機能障害の程度によって、Levactの用量の調整が必要になることがあります（中等度の肝機能障害で30％減量）。腎機能障害では用量の調整は必要ありません。あなたの担当医が用量調整の要否について判断します。

投与方法

Levactの投与は、腫瘍の治療に十分な経験を有する医師によって行われなければなりません。あなたの担当医は、正確な用量のLevactを投与し、その際に必要な注意を払います。

あなたの担当医は、調製した静注用溶液を決められた通りに投与します。溶液は、30～60分の短時間投与として静脈内に投与されます。

使用期間

Levactによる治療の期間には一般的な限度はありません。治療期間は病状と治療の奏効に応じて決まります。

Levactによる治療について心配なことや質問がおありの場合は、担当医にお話しください。

Levactの投与を忘れてしまったとき
Levactの投与を1回忘れた場合には、医師は通常の投与計画を変更しないのが一般的です。

Levactの投与を中止した場合
あなたの担当医は、投与の中止又は別の薬剤への変更について判断します。

本医薬品の使用についてご質問がある場合は、担当医又は薬剤師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

他のすべての医薬品と同様に、Levactでも副作用が起こる可能性がありますが、これらは全員に必ず起こるものではありません。

副作用の評価は、以下の発現頻度に基づいています：

極めて高頻度	治療を受けた患者10人に1人以上
高頻度	治療を受けた患者100人に1～10人
低頻度	治療を受けた患者1,000人に1～10人
まれ	治療を受けた患者10,000人に1～10人
極めてまれ	治療を受けた患者10,000人に1人以下
頻度不明	入手できるデータからは副作用の発現頻度は推定できない

誤って薬剤を血管以外の組織に注射してしまった（血管外投与）後に、極めてまれに組織の変化（壊死）が観察されています。注射針を刺したときに灼熱感があるのは、薬剤が血管外に投与されたことを示している可能性があります。血管外投与が原因となって、痛みや治りにくい皮膚の障害が起こることがあります。

骨髄機能が抑制された場合には、医師がLevactの用量を改めて決定します。通常、骨髄の機能はLevactの治療後に再び正常に戻ります。骨髄機能の低下は感染症のリスクを増大させます。

極めて高頻度：
- 白血球数の減少（白血球減少症）
- 血色素（ヘモグロビン）の減少
- 血小板数の減少（血小板減少症）
- 感染症
- 悪心
- 嘔吐
- 粘膜の炎症
- 血液中のクレアチニン濃度上昇
- 血液中の尿素濃度上昇
- 発熱
- 疲労

高頻度
- 出血
- 壊死した癌細胞の分解物が血流中に入ることにより起こる代謝障害
- 赤血球数の減少、及びそれによる蒼白、脱力、又は息切れなど（貧血）
- 好中球数の減少（好中球減少症）
- 例えばアレルギー性皮膚反応（皮膚炎）や蕁麻疹などの過敏反応
- 特定の肝酵素（AST/ALT）の上昇
- 血液中の酵素アルカリホスファターゼの上昇
- 胆汁色素（ビリルビン）の上昇
- 血液中のカリウム濃度の低下
- 心機能障害
- 不整脈
- 血圧の低下又は上昇（低血圧又は高血圧）
- 肝機能障害
- 下痢
- 便秘
- 口腔内粘膜の炎症（口内炎）
- 食欲不振
- 脱毛
- 皮膚の変化
- 生理がない（無月経）
- 痛み
- 不眠
- 悪寒
- 脱水症

低頻度：
- 心嚢への異常な水分貯留（心嚢液貯留）

まれ：
- 毒血症（敗血症）
- 重いアレルギー性過敏反応（アナフィラキシー反応）
- アナフィラキシー反応に似た徴候（アナフィラキシー様反応）
- 眠気
- 声が出なくなる（失声症）
- 循環虚脱
- 皮膚の発赤（紅斑）
- 皮膚の炎症（皮膚炎）
- かゆみ（そう痒症）
- 皮膚の発疹（斑状丘疹状発疹）
- 過度の発汗（多汗症）

極めてまれ：
- 原発性異型肺炎（肺炎）
- 赤血球の分解
- ときに皮膚反応又は発疹を伴う突然の血圧低下（アナフィラキシーショック）
- 味覚障害
- 感覚麻痺（錯感覚）
- 四肢の神経痛（末梢性ニューロパチー）
- 神経系の疾患（抗コリン作動性症候群）
- 神経学的障害
- 協調運動障害（運動失調）
- 脳膜炎（脳炎）
- 頻脈
- 心筋梗塞、胸痛
- 心不全
- 静脈の炎症（静脈炎）
- 肺内の組織形成（肺線維症）
- 食道の出血性炎症（出血性食道炎）
- 胃出血又は腸出血
- 不妊症
- 多臓器不全

Levactによる治療後に二次腫瘍（骨髄異形成症候群、AML（急性骨髄性白血病）、肺癌）が発現したという報告がありますが、これまでのところ本剤との明らかな因果関係は確認されていません。

重度の皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症）が少数報告されています。Levact との因果関係は不明です。

上に述べた副作用のいずれかによってあなたの状態が著しく損なわれるか、又はこの使用説明書に記載されていない副作用が認められたときには、担当医又は薬剤師に報告してください。

5. Levactの保管方法

医薬品は、子供の手の届かないところに保管しなければなりません。
Levactはラベル及び外箱に記載された使用期限を超えて使用してはいけません。使用期限は、表示されている月の末日です。

バイアルは、内容物を光に当てないように外箱に入れて保管してください。

開封後又は調製後の保管について

この添付文書の末尾に記載されている方法に従って調製された静注用溶液は、ポリエチレン製の袋に入れ、室温で相対湿度60%に置いた場合は3.5時間、また冷蔵庫内では2日間保存可能です。
Levactは保存料を含まないので、表示した期間を超えた溶液は使用することはできません。

無菌状態の維持は、使用者の責務です。

本剤は、排水口に流したり家庭ごみに入れて破棄したりしてはなりません。
不要となった場合の廃棄方法については担当の薬剤師に問い合わせてください。こうした配慮が環境の保全に役立ちます。

6. その他の情報

Levactの内容
有効成分はベンダムスチン塩酸塩です。
バイアル1本中には、ベンダムスチン塩酸塩25 mgもしくは100 mgが含まれています。
調製後の濃縮液1 mLには、ベンダムスチン塩酸塩2.5 mgが含まれています。

添加物として、マンニトール（欧州薬局方）が含まれています。

Levactの外観と包装の中身

バイアルは褐色ガラス製で、ゴム栓とアルミ製のフリップオフキャップが付いています。

本剤の粉末は白色の結晶です。

Levactは、ベンダムスチン塩酸塩25 mgを含むバイアル5本、10本、及び20本入りの包装、ならびにベンダムスチン塩酸塩100 mgを含むバイアル5本入りの包装で提供されています。

医薬品会社

Astellas Pharma GmbH
Georg-Brauchle-Ring 64-66
80922 München
ドイツ

共同販売：
Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)
ドイツ
電話： +49 (0)6431 701-0
ファクス： +49 (0)6431 74272

製造元
Temmler Werke GmbH
Weihenstephaner Strasse 28
81673 München
ドイツ

この医薬品は、欧州経済領域（EEA）の加盟国において以下の名称で承認されています。

ベルギー	Levact
デンマーク	Levact
ドイツ	Levact
フィンランド	Levact
フランス	Levact
アイルランド	Levact
イタリア	Levact
ルクセンブルク	Levact
ノルウェー	Levact
オーストリア	Levact 2.5 mg/mL　静注濃縮液用粉末
ポーランド	Levact
スペイン	Levact
英国	Levact

本使用説明書は、____　に最後に承認されました。

以下の情報は医師及び医療従事者向けのものです：

他の類似の細胞傷害性薬剤と同様、本剤には遺伝情報に変化を起こす作用や発癌性作用があるので、本剤の調製時に看護者及び医師らは厳重な安全対策を講じる必要があります。Levactを取扱う際には、吸引しないように、また皮膚及び粘膜が接触しないように注意してください（手袋、保護服、必要に応じてマスクを着用のこと）。
万一本剤がついた場合には、その部位を水と石鹸でよく洗ってください。眼に入った場合には、0.9％食塩水（等張液）で洗い流してください。可能な限り、作業は使い捨ての防水性吸着ホイルを用いて特別な安全キャビネット（層流）内で行ってください。汚染されたものは細胞増殖抑制性の廃棄物です。細胞増殖抑制物質の廃棄に関する各国の規則に従ってください。妊娠中の女性は、細胞増殖抑制剤を扱ってはなりません。

静注用溶液は、バイアルの内容物を注射用水で以下の通り溶解して調製します。
1．濃縮液の調製
ベンダムスチン塩酸塩25 mgを含むLevactのバイアル1本につき注射用水10 mLを加え、振り混ぜて溶解する。ベンダムスチン塩酸塩100 mgを含むLevactのバイアル1本につき注射用水40 mLを加え、振り混ぜて溶解する。
2．静注用溶液の調製
液が透明になったら（通常は5～10分）、推奨用量のLevactを直ちに0.9%塩化ナトリウム溶液（等張液）で希釈し、最終容量を約500 mLとする。Levactの希釈には他の輸液や注射液は使用しないこと。また、輸液中に他の物質と混ぜてはならない。

[redacted]

非公開のため108-116頁を削除

[redacted]













