

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml des Konzentrats enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid-Monohydrat).

Eine Durchstechflasche mit 1 ml enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid-Monohydrat).

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

First-Line Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine chemotherapeutische Fludarabin-Kombinationstherapie nicht geeignet ist.

Monotherapie bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime

Front-Line-Behandlung bei multiplen Myelom (Durie-Salmon Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid- oder Bortezomib-haltigen Regimes ausschließt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Monotherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie**

100 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen über bis zu 6 Wiederholungen.

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

120 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen über mindestens 6 Wiederholungen.

Multipler 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 über mindestens 3 Wiederholungen.

Leberfunktionsstörung

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin < 1,2 mg/dl) keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin 1,2 – 3,0 mg/dl) wird eine Dosisreduktion von 30 % empfohlen.

Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin > 3,0 mg/dl) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich. Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendamustinhydrochlorid bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosisempfehlung abzugeben.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion über 30 – 60 Minuten (siehe Abschnitt 6.6.).

Die Infusion muss unter Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika erfolgen.

Eine schlechte Knochenmarkfunktion steht mit einer verstärkten, durch die 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).

Die Behandlung sollte abgesetzt oder verschoben werden, falls die Leukozyten und/oder Thrombozyten auf Werte < 3.000/μl bzw. < 75.000/μl abfallen. Die Behandlung kann nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf > 4.000/μl und der Thrombozytenwerte auf > 100.000/μl wieder fortgesetzt werden.

Der Nadir für Leukozyten und Thrombozyten wird nach 14 – 20 Tagen erreicht, eine Erholung tritt nach 3 – 5 Wochen ein. Während der therapiefreien Intervalle wird eine engmaschige Kon-

trolle des Blutbilds empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle von nicht-hämatologischer Toxizität müssen sich die entsprechenden Dosisreduktionen am höchsten CTC-Schweregrad im vorhergehenden Therapiezyklus orientieren. Eine Dosisreduktion um 50 % wird bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 3 empfohlen. Bei einer Toxizität vom CTC-Schweregrad 4 wird eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen.

Falls bei einem Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist, muss die individuell berechnete, reduzierte Dosis an den Tagen 1 und 2 des jeweiligen Therapiezyklus verabreicht werden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Schwere Knochenmarkdepression und starke Blutbildveränderungen (Abnahme der Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte auf < 3.000/μl bzw. < 75.000/μl)
- Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukozytopenie
- Gelbfieberimpfung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Myelosuppression**

Bei Patienten, die mit Bendamustinhydrochlorid behandelt werden, kann es zu einer Myelosuppression kommen. Im Fall einer therapiebedingten Myelosuppression müssen Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und neutrophile Granulozyten zumindest wöchentlich kontrolliert werden. Vor Einleitung des nächsten Therapiezyklus sind die folgenden Parameter empfohlen: Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte > 4.000/μl bzw. > 100.000/μl.

Infektionen

Unter Bendamustinhydrochlorid sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen, einschließlich bakterieller Infektionen (Sepsis, Pneumonie) und Infektionen mit opportunistischen Erregern wie Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP), Varizella-zoster-Virus (VZV) und Cytomegalievirus (CMV), aufgetreten. Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), darunter tödlich verlaufende, wurden nach Anwendung von

Bendamustin hauptsächlich in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab berichtet. Eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann zu einer längerfristigen Lymphozytopenie ($< 600/\mu\text{l}$) führen und zu niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen (T-Helferzellen) ($< 200/\mu\text{l}$) für mindestens 7–9 Monate nach Abschluss der Behandlung. Die Lymphozytopenie und der Mangel an CD4-positiven T-Zellen sind bei Kombination von Bendamustin mit Rituximab stärker ausgeprägt. Patienten mit Lymphopenie und niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen nach einer Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen. Im Fall von zu niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen ($< 200/\mu\text{l}$) sollte eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Alle Patienten sind daher über den gesamten Behandlungsverlauf auf Anzeichen und Symptome von Atemwegsproblemen zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, neue Anzeichen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, unverzüglich zu melden. Bei Anzeichen von (opportunistischen) Infektionen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid in Erwägung gezogen werden.

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus ist eine Reaktivierung einer Hepatitis B aufgetreten, nachdem diese Patienten Bendamustinhydrochlorid erhalten haben. Einige dieser Fälle führten zu akutem Leberversagen oder verliefen tödlich. Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid begonnen wird. Spezialisten für Lebererkrankungen und Spezialisten für die Behandlung von Hepatitis B sind bei Patienten mit einem positiven Test auf Hepatitis B (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) vor Behandlungsbeginn sowie bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf Hepatitis B getestet werden, zu Rate zu ziehen. HBV-Träger, bei denen eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid erforderlich ist, sind während der gesamten Behandlungsdauer und mehrere Monate nach Ende der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählten Hautausschlag (Rash), schwere Hautreaktionen und bullöses

Exanthem. Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden. Die Patienten sollen von ihrem behandelnden Arzt über Anzeichen und Symptome der oben genannten Reaktionen informiert und dazu aufgefordert werden umgehend ärztliche Hilfe aufzusuchen, sollten Symptome auftreten. Einige Ereignisse traten auf, wenn Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wurde, sodass der genaue Zusammenhang nicht sicher ist. Wenn Hautreaktionen auftreten, können diese progredient sein und sich bei fortgesetzter Behandlung verstärken. Bei progredienten Hautreaktionen ist die Behandlung mit Bendamustin zu unterbrechen oder abzusetzen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.

Herzerkrankungen

Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid muss bei Patienten mit Herzerkrankungen die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig überwacht werden und bei $\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ muss Kalium zugeführt und das EKG kontrolliert werden. Tödlich verlaufende Fälle von Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz wurden unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid berichtet. Patienten mit gleichzeitig bestehenden Herzerkrankungen oder Herzerkrankungen in der Anamnese sollten engmaschig überwacht werden.

Übelkeit, Erbrechen

Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann ein Antiemetikum verabreicht werden.

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unter Behandlung mit Bendamustin wurde bei Patienten in klinischen Studien berichtet. Dieses kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis Bendamustin einsetzen; ohne entsprechende Intervention kann es zu akutem Nierenversagen und Tod führen. Präventivmaßnahmen wie etwa die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung, eine engmaschige Überwachung der Blutchemie, vor allem Kalium und Harnsäure, und die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) sollten vor Beginn der Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bendamustin und Allopurinol wurden einige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Anaphylaxie

Reaktionen auf eine Infusion von Bendamustinhydrochlorid traten in klinischen Studien häufig auf. Die Symptome sind im Allgemeinen leicht

und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Pruritus und Hautausschlag (Rash). In seltenen Fällen traten auch schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen auf. Die Patienten müssen nach dem ersten Therapiezyklus auf Symptome hinsichtlich Infusionsreaktionen befragt werden. Bei Patienten, bei denen bereits 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 Kortikosteroide.

Patienten, mit allergischen Reaktionen von Grad 3 oder schwerer wurden in der Regel nicht erneut gegenüber dem Wirkstoff exponiert.

Empfängnisverhütung

Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.

Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männliche Patienten sollten vor Behandlungsbeginn eine Beratung über die Möglichkeit einer Samenkonservierung wahrnehmen, da eine dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist.

Paravasate

Eine paravasale Injektion muss sofort abgebrochen werden. Die Kanüle sollte nach kurzer Aspiration entfernt werden. Danach sollte die betroffene Gewebestelle gekühlt und der Arm sollte hoch gelagert werden. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen wie die Gabe von Kortikosteroiden zeigen keinen eindeutigen Nutzen.

Nicht-Melanom-Hautkrebs

In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) bei Patienten beobachtet, die mit Bendamustinhaltigen Therapien behandelt wurden. Für alle Patienten werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen, insbesondere für solche mit Hautkrebsrisikofaktoren.

Verdünnung

Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Konzentration von Bendamustin in Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unterscheidet sich von anderen Bendamustin-Präparaten (nähere Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine in-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei Anwendung von Bendamustin in Kombination mit myelosuppressiven Arzneimitteln kann sich die Wirkung von Bendamustin und/oder der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärken. Alle Behandlungsmaßnahmen, die den

Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarksfunktion beeinträchtigen, können die Toxizität von Bendamustin erhöhen.

Die Kombination von Bendamustin mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation zur Folge haben.

Zytostatika können die Antikörperbildung nach einer Impfung mit einem Lebendimpfstoff reduzieren und so das Infektionsrisiko erhöhen, was letale Folgen haben kann. Dieses Risiko ist bei Patienten, die bereits durch ihre Grunderkrankung immunsupprimiert sind, erhöht.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Daten zur Anwendung von Bendamustin bei schwangeren Frauen. In nicht-klinischen Studien war Bendamustinhydrochlorid embryo-/fetoletal, teratogen und genotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft sollte Bendamustin nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist.

Die Mutter sollte über das Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Falls eine Behandlung mit Benda-

mustin während der Schwangerschaft unbedingt erforderlich ist, oder falls eine Schwangerschaft während der Behandlung eintritt, sollte die Patientin über die möglichen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Es sollte auch die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Erwägung gezogen werden.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung und für mindestens 6 Monate und 10 Tage nach der letzten Dosis nicht schwanger werden dürfen. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Bendamustin und für mindestens 3 Monate und 10 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.

Fertilität

Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Bendamustin Accord wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Männern, die mit Bendamustin Accord behandelt werden, wird vor Beginn der Behandlung empfohlen, sich über die Möglichkeit einer Spermienkonservierung beraten zu lassen, da die Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit infolge der Therapie mit Bendamustin Accord besteht (Siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht, ist Bendamustin Accord in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während der Behandlung mit Bendamustin Accord muss abgestillt werden.

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

Bendamustin Accord hat einen erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Über Ataxie, periphere Neuropathie und Somnolenz während der Behandlung mit Bendamustin Accord wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie bei Auftreten dieser Symptome potenziell gefährliche Aktivitäten wie das Lenken eines Fahrzeuges und das Bedienen von Maschinen vermeiden sollten.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt Daten mit Bendamustinhydrochlorid.

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen vereinzelte Berichte über Nekrose nach einer versehentlichen extravaskulären Verabreichung sowie Tumorlyse-Syndrom und Anaphylaxie vor.

Das Risiko für ein myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämien ist bei Patienten, die mit alkylierenden Wirkstoffen (einschließlich Bendamustin) behandelt werden, erhöht. Die sekundäre Malignität kann mehrere Jahre nach Absetzen der Chemotherapie auftreten.

Tabelle 1

MedDRA System- organklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion NOS einschließlich Infektion durch opportunistische Erreger (z. B. Herpes zoster, Cytomegalie- virus, Hepati- tis B)		Pneumocystis- jirovecii-Pneu- monie	Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (ein- schließlich Zysten und Polypen)		Tumorlyse- Syndrom	Myelodysplasti- sches Syndrom, akute myeloische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie NOS*, Thrombozyto- penie, Lymphopenie	Hämorrhagie, Anämie, Neutropenie	Panzytopenie	Knochenmark- versagen	Hämolyse	

accord**Bendamustin Accord 25 mg/ml**
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

MedDRA System- organklasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1.000	Sehr selten <1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keit NOS		Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion	Anaphylak- tischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Insomnie, Schwindel		Somnolenz, Aphonie	Geschmacks- störung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinerges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herzerkrankungen		Herzfunktions- störung wie Palpitationen, Angina Pectoris, Arrhythmien	Perikarderguss, Myokardinfarkt, Herzversagen		Tachykardie	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungenfunktions- störung			Lungenfibrose	Pneumonitis, pulmonale, alveoläre Hämorrhagie
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis			hämorrhagische Ösophagitis, Magen-Darm- Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie, Hauterkrankungen NOS, Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulopapulärer Hautausschlag, Hyperhidrose		Stevens-John- son-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel- reaktion mit Eosinophilie und systemi- schen Symp- tomen (DRESS)*
Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö			Infertilität	
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege						Nierenversagen, Nephrogener Diabetes insipidus
Leber- und Gallen- erkrankungen						Leberversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhaut- entzündung, Müdigkeit, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydratisierung, Anorexie			Multiorganver- sagen	
Untersuchungen	Verringerung von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Erhöhung von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalinen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokaliämie				

NOS (Not otherwise specified = Nicht anderweitig spezifiziert)

(*=Kombinationstherapie mit Rituximab)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach einmaliger Verabreichung einer 30-minütigen Infusion von Bendamustin alle 3 Wochen betrug die maximal tolerierte Dosis (MTD) 280 mg/m². Es traten kardiale Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad 2 auf, die ischämischen EKG-Veränderungen entsprachen und als dosislimitierend erachtet wurden.

In einer späteren Studie mit einer 30-minütigen Infusion von Bendamustin 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 Behandlungsprogramm nicht dosislimitierend.

Gegenmaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot. Als wirksame Gegenmaßnahmen zur Kontrolle der hämatologischen Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrate) durchgeführt oder hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden.

Bendamustinhydrochlorid und seine Metabolite sind nur in geringem Maße dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel

ATC-Code: L01AA09

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende antineoplastische Substanz mit einzigartiger Aktivität. Die antineoplastische und zytotoxische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid beruht im Wesentlichen auf einer Querverbindung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Dadurch werden die DNS-Matrixfunktionen und die DNS-Synthese- und Reparaturmechanismen gehemmt.

Die antineoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid konnte in einigen in-vitro-Studien an verschiedenen humanen Tumorzell-Linien (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene

Leukämien) und auch in vivo an verschiedenen experimentellen Tumormodellen von Maus, Ratte und Mensch (Melanom, Mammakarzinom, Sarkom, Lymphom, Leukämie und kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen werden.

Bendamustinhydrochlorid zeigt bei humanen Tumorzell-Linien ein Aktivitätsprofil, das sich von jenem anderer alkylierender Wirkstoffe unterscheidet. Der Wirkstoff zeigt keine oder nur sehr geringe Kreuzresistenz in menschlichen Tumorzelllinien mit verschiedenen Resistenzmechanismen. Dies ist teilweise durch eine im Vergleich zu anderen alkylierenden Substanzen länger anhaltende Interaktion mit DNS zu erklären. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass keine komplette Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen, alkylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Zahl der untersuchten Patienten ist allerdings gering.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Die Indikation bei chronisch-lymphatischer Leukämie wird durch eine offene Studie, in der Bendamustin im Vergleich zu Chlorambucil untersucht wird, unterstützt. In diese prospektive, multizentrische, randomisierte Studie wurden 319 bislang unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronischer lymphatischer Leukämie im Stadium Binet B oder C aufgenommen. Die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 (BEN) wurde mit einer Behandlung mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (CLB) während 6 Therapiezyklen in beiden Armen verglichen. Die Patienten erhielten Allopurinol zur Vorbeugung gegen ein Tumorlysesyndrom.

Die Patienten mit BEN zeigen ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten mit CLB Behandlung bei der letzten Nachuntersuchung (21,5 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$). Die allgemeine Überlebensrate war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (der Median wurde nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer ist 19 Monate mit BEN und 6 Monate mit CLB ($p < 0,0001$). Bei der Bewertung der Verträglichkeit zeigten beide Therapiearme weder hinsichtlich der Art noch hinsichtlich der Häufigkeit unerwartete, unerwünschte Wirkungen. Die Dosis von BEN wurde bei 34 % der Patienten reduziert. Die Behandlung mit BEN wurde bei 3,9 % der Patienten aufgrund allergischer Reaktionen abgesetzt.

Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom

Die Indikation bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom beruht auf zwei nichtkontrollierten Phase-II-Studien.

In einer prospektiven, multizentrischen, offenen Pivotal-Studie wurden 100 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Rituximab nicht angesprochen hatten,

mit BEN als Monotherapie behandelt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Therapiezyklen mit Chemotherapie oder biologischer Therapie erhalten und hatten median 2 vorhergehende Zyklen mit einer Rituximab enthaltenden Therapie erhalten. Die Patienten hatten nicht auf die Vortherapie mit Rituximab angesprochen oder waren progredient innerhalb von 6 Monaten. Die Dosis von BEN betrug 120 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 und war für mindestens 6 Therapiezyklen geplant. Die Therapiedauer war vom Ansprechen abhängig (6 geplante Therapiezyklen). Bei Beurteilung durch einen unabhängigen Bewertungsausschuss betrug die Gesamtansprechrate 75 %, 17 % mit vollständigem (CR und CRu) und 58 % mit partiellem Ansprechen. Die mediane Remissionsdauer betrug 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Therapieschema wurde BEN generell gut vertragen.

Diese Indikation wird durch eine weitere prospektive, multizentrische, offene Studie mit 77 Patienten unterstützt. Die Patientenpopulation war heterogen; indolentes oder transformiertes B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom, refraktär auf Rituximab-Mono- oder Kombinationstherapie.

Entweder hatten die Patienten innerhalb von 6 Monaten nicht auf die Behandlung angesprochen oder zeigten keinen Therapiefortschritt, oder sie hatten eine unerwünschte Reaktion auf die vorausgegangene Therapie mit Rituximab gezeigt. Die Patienten erhielten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie. Die Anzahl der Rituximab enthaltenden Zyklen betrug median 2. Die Gesamtansprechrate auf BEN betrug 76 % bei einer medianen Ansprechdauer von 5 Monaten (29 Wochen [95 %-KI 22,1, 43,1]).

Multiples Myelom

In eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem Multiples Myelom (Stadium II mit Progression oder Stadium III nach Durie-Salmon) aufgenommen. Die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit Prednison (BP) wurde mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Nebenwirkungsprofil des jeweiligen Arzneimittels bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm. Die Dosis betrug entweder Bendamustinhydrochlorid 150 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 2 oder Melphalan 15 mg/m² i.v. am Tag 1 jeweils in Kombination mit Prednison. Die Behandlungsdauer war vom Ansprechen abhängig und betrug durchschnittlich 6,8 Zyklen in der BP-Gruppe und 8,7 Zyklen in der MP-Gruppe. Die Patienten mit einer BP Therapie überlebten im Median länger ohne Progression als die Patienten mit MP (15 [95 %-KI 12-21] versus 12 [95 %-KI 10-14] Monate) ($p=0,0566$). Ein Therapieversagen tritt mit BP nach median 14 Monaten und mit MP nach

median 9 Monaten auf. Die Remissionsdauer beträgt mit BP 18 Monate und mit MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben ist statistisch nicht signifikant (35 Monate mit BP vs. 33 Monate mit MP). Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Nebenwirkungsprofil des jeweiligen Arzneimittels bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m² Körperoberfläche betrug bei 12 Patienten 28,2 Minuten.

Nach 30-minütiger i.v. Infusion betrug das zentrale Verteilungsvolumen 19,3 l. Unter Steady-State-Bedingungen nach einer i.v. Bolusinjektion betrug das Verteilungsvolumen 15,8 – 20,5 l. Mehr als 95 % der Substanz wird an Plasmaproteine gebunden (vor allem Albumin).

Biotransformation

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 außerdem auch durch Konjugation mit Glutathion metabolisiert.

In-vitro hemmt Bendamustin CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4 nicht.

Elimination

Die mittlere Gesamt-Clearance nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m² Körperoberfläche bei 12 Patienten betrug 639,4 ml/min. Etwa 20 % der verabreichten Dosis wurden innerhalb von 24 Stunden im Harn wiedergefunden. Für die im Harn ausgeschiedenen Mengen ergab sich die folgende Reihenfolge: Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidiertes Metabolit > N-Desmethyl Bendamustin. In die Galle werden hauptsächlich polare Metaboliten ausgeschieden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit 30 – 70 % Tumorbefall der Leber und leichter Leberfunktionsstörung (Serum-Bilirubin < 1,2 mg/dl) war die Pharmakokinetik unverändert. Es gab in Hinblick auf C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, Verteilungsvolumen und Clearance keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. AUC und Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin sind umgekehrt proportional zu Serum-Bilirubin.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 10 ml/min, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu

Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion hinsichtlich C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, Verteilungsvolumen und Clearance.

Ältere Patienten

In die pharmakokinetischen Studien waren Personen bis zu einem Alter von 84 Jahren eingeschlossen. Ein höheres Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bendamustin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen, mit möglicher Relevanz für die klinische Anwendung, wurden nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren unter Exposition klinisch üblicher Dosierungen beobachtet:

Histologische Untersuchungen bei Hunden zeigten makroskopisch feststellbare Mukosahyperämien und Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Mikroskopische Untersuchungen zeigten umfangreiche Veränderungen des lymphatischen Gewebes, die auf eine Immunsuppression hinweisen, tubuläre Veränderungen an Nieren und Testes sowie atrophisch-nekrotische Veränderungen des Prostataepithels.

Tierstudien zeigten, dass Bendamustin embryotoxisch und teratogen ist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321)
Macrogol 300

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

2 Jahre.

Nach Öffnen der Durchstechflasche

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch konnte für 28 Tage bei 2 – 8 °C nachgewiesen werden. Nach dem Öffnen kann das Arzneimittel 28 Tage bei 2 – 8 °C aufbewahrt werden.

Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung wurde für 3,5 Stunden bei 25 °C und 2 Tage bei 2°C – 8°C in Polyethylenbeuteln nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

Die Minimierung des Kontaminationsrisikos der Mehrdosis Durchstechflasche während der Entnahme liegt in der Verantwortung des Anwenders. Notieren Sie Datum und Uhrzeit der ersten Dosisentnahme auf dem Etikett der Durchstechflasche. Zwischen den Entnahmen die Arzneimittellösung nicht mit Wasser für Injektionszwecke oder einem anderen Verdünnungsmittel versetzen und die Durchstechflasche wieder bei der empfohlenen Lager Temperatur von 2 – 8 °C aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gekühlt lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Durchstechflasche (Durchstechflaschenvolumen 2 ml): Durchstechflaschen aus Braunglas mit Chlorbutyl-Gummistopfen und mit einem Aluminium-Siegel mit rot gefärbter, glatter Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff. Die Durchstechflaschen sind mit einer Schutzhülle versehen.

4-ml-Durchstechflasche (Durchstechflaschenvolumen 6 ml): Durchstechflaschen aus Braunglas mit Chlorbutyl-Gummistopfen und mit einem rot gefärbten Aluminium-Siegel mit weiß gefärbter, glatter Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff. Die Durchstechflaschen sind mit einer Schutzhülle versehen.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung von Bendamustin Accord müssen Inhalation und Haut- bzw. Schleimhautkontakt vermieden werden (Handschuhe und Schutzkleidung tragen!). Kontaminierte Körperstellen sollten sorgfältig mit Wasser und Seife gespült werden, das Auge ist mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Falls möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (Laminar Flow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, absorbierender Einmalfolie. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit zytotoxischen Substanzen auszuschließen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

1. Verdünnung

Das für die gewünschte Dosis erforderliche Volumen wird unter aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche mit Bendamustin Accord

accord

Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen. Verdünnen Sie die empfohlene Gesamtdosis von Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, um ein Endvolumen von etwa 500 ml zu erhalten.

Bei der Verdünnung des Arzneimittels ist zu beachten, dass die Konzentration (25 mg/ml) von Bendamustin in Bendamustin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung höher ist als in üblichen Bendamustin-Konzentraten, die aus der Rekonstitution von Bendamustin-Pulver enthaltenden Arzneimitteln resultieren.

Bendamustin Accord 25 mg/ml darf nur mit 0,9 % NaCl-Lösung und keinen anderen Injektionslösungen verdünnt werden.

Die empfohlene Verdünnung führt zu einer klaren, farblosen gelblichen Lösung, die nahezu frei von sichtbaren Partikeln ist.

Das Arzneimittel muss vor der Verwendung überprüft werden. Bei der Inspektion sichtbare Partikel in der Lösung oder eine Verfärbung der Lösung sind ein Zeichen für einen Verderb. Verdorbenes Arzneimittel darf nicht mehr verwendet werden.

2. Verabreichung

Die Lösung wird als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten verabreicht.

Die Durchstechflaschen enthalten mehrere Dosen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000246.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09.02.2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig