Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid-Monohydrat).
Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid-Monohydrat).
1 ml des Konzentrats enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid- Monohydrat) wenn entsprechend Abschnitt 6.6 zubereitet.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

First-Line Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, für die eine chemotherapeutische Fludarabin-Kombinationstherapie nicht geeignet ist.
Bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom als Monotherapie bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder Rituximab-enthaltender Therapie.
Front-Line-Therapie bei multiplem Myelom (Durie-Salmon Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison bei Patienten über 65 Jahren, die für eine autogene Stammzellentransplantation ungeeignet sind und bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie besteht, welche die Anwendung von Thalidomid- oder Bortezomib-haltigen Regimes ausschließt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion über 30 - 60 Minuten (siehe Abschnitt 6.6).
Die Infusion muss unter der Aufsicht eines Arztes, der in der Anwendung von Chemotherapeutika qualifiziert ist und Erfahrung hat, verabreicht werden.
Eine schlechte Knochenmarkfunktion geht mit einer verstärkten, durch die Chemotherapie bedingten hämatologischen Toxizität einher. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte auf 3.000/µl bzw. < 75.000/µl abgefallen sind (siehe Abschnitt 4.3).

Monotherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie

100 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 4 Wochen.
Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, die refraktär gegenüber Rituximab sind 120 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen.

Multiples Myelom

120 - 150 mg/m^2 Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an Tagen 1 und 2; 60 mg/m^2 Körperoberfläche Prednison i.v. oder per os an Tagen 1 bis 4; alle 4 Wochen.
Die Behandlung sollte abgebrochen oder verzögert werden, wenn die Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte auf 3.000/µl bzw. < 75.000/µl abgefallen sind. Nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf > 4.000/µl und der Thrombozyten auf > 100.000/µl kann die Behandlung fortgesetzt werden.
Der Leukozyten- und Thrombozyten-Nadir wird nach 14-20 Tagen erreicht mit einer Regeneration nach 3-5 Wochen. Während der therapiefreien Intervalle ist eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Bei nicht-hämatologischer Toxizität müssen sich die 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 Behandlungszyklus verabreicht werden.
Anweisungen zur Zubereitung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Leberfunktionsstörung

Aufgrund pharmakokinetischer Angaben 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

Aufgrund pharmakokinetischer Angaben 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

Es gibt bei Kindern und Jugendlichen keine Erfahrung mit Bendamustin.

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

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 Leukopenie 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
Infektionen einschließlich Pneumonie und Sepsis wurden beschrieben. In seltenen Fällen waren die Infektionen mit Einweisung in ein Krankenhaus, 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 sollten darauf hingewiesen werden bei Anzeichen oder Symptomen einer Infektion, einschließlich Fieber oder Atembeschwerden, einen Arzt zu kontaktieren.
Hautreaktionen
Es wurden verschiedene Hautreaktionen beschrieben. Zu diesen Ereignissen zählten Hautausschlag (Rash), toxische Hautreaktionen und blasenförmiges Exanthem. Einige Ereignisse traten auf, wenn Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Cytostatika 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 Accord zu unterbrechen oder abzusetzen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.
Patienten mit Herzerkrankungen
Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid muss die Kaliumkonzentration im Blut engmaschig überwacht werden und bei K^+<3,5 mAeq/l muss Kalium zugeführt und das EKG kontrolliert werden.
Übelkeit, Erbrechen
Zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen kann ein Antiemetikum verabreicht werden.
Tumorlyse-Syndrom
Ein Tumorlyse-Syndrom unter Behandlung mit Bendamustin wurde bei Patienten in klinischen Studien berichtet. Dies kann innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis Bendamustin einsetzen und kann ohne entsprechende Intervention zu akutem Nierenversagen und Tod führen. Zu den Präventivmaßnahmen gehören die Aufrechterhaltung eines entsprechenden Volumenstatus sowie engmaschig Überwachung der Blutwerte, vor allem Kalium und Harnsäure. Die Anwendung von Allopurinol während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Bendamustin Accord kann in Erwägung gezogen werden, ist jedoch keine Standardmaßnahme. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bendamustin und Allopurinol wurde über wenige 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 kam es zu schweren anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen. Patienten müssen nach dem ersten Therapiezyklus auf Symptome hinsichtlich Infusionsreaktionen befragt werden. Bei Patienten, bei denen bereits zuvor eine Infusionsreaktion auftrat, müssen für die weiteren Therapiezyklen Präventivmaßnahmen wie Antihistaminika, Antipyretika und Corticosteroide in Erwägung gezogen werden.
Patienten mit allergischen Reaktionen von Grad 3 oder höher wurden nicht reexponiert.
Empfängnisverhütung
Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.
Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männliche Patienten dürfen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Da eine irreversible Sterilität möglich ist, sollten sie sich vor der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid über Spermakonservierung beraten lassen.
Extravasation

Eine extravaskuläre Injektion muss umgehend 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 Corticosteroiden zeigen keinen eindeutigen Nutzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine In-vivo Interaktionsstudien durchgeführt.

Bei Anwendung von Bendamustin Accord in Kombination mit myelosuppressiven Arzneimitteln kann sich die Wirkung von Bendamustin Accord 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 Accord mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann eine übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation zur Folge haben.

Zytostatika können die Antikörperbildung nach einer Impfung mit Lebendimpfstoff reduzieren und somit 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 besteht eine potenzielle Interaktion mit CYP1A2-Hemmern, wie z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir und Cimetidin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Daten zur Anwendung von Bendamustin bei schwangeren Frauen. In nicht- klinischen Studie war Bendamustinhydrochlorid embryo-/fetoletal, teratogen und genotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft sollte Bendamustin Accord nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Die Mutter sollte über das Risiko für das ungeborene Kind informiert werden. Falls während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Bendamustin Accord 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.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung/Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Bendamustin Accord wirksame Kontrazeptionsmethoden anwenden.

Männern, die mit Bendamustin Accord behandelt werden, wird geraten, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen. Aufgrund der Möglichkeit irreversibler Unfruchtbarkeit infolge einer Therapie mit Bendamustin Accord wird vor Beginn der Behandlung eine Beratung zu Spermakonservierung empfohlen.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Bendamustin in die Muttermilch übergeht, ist Bendamustin Accord während 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt jedoch Berichte über Ataxie, periphere Neuropathie und Somnolenz während der Behandlung mit Bendamustin (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 Nebenwirkung von Bendamustinhydrochlorid sind hämatologische Nebenwirkungen (Leukopenie, Thrombopenie), Dermatotoxizitäten (allergische Reaktionen), konstitutionelle Symptome (Fieber) sowie gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen).

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid.

MedDRA Systemorganklasse	***Sehr häufig ≥1/10***	***Häufig ≥1/100 bis <1/10***	***Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100***	***Selten ≥1/10.000 bis <1/1.000***	***Sehr selten <1/10.000***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätz-***

						bar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion*			Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige, maligne und unspezifische Neoplasmen		Tumorlyse-Syndrom				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombozytopenie,	Hämorrhagie, Anämie, Neutropenie			Hämolyse	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensibilität*		Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion	Anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems		Insomnie		Somnolenz, Aphonie	Geschmacksstörung, Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, anticholinerges Syndrome, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herzerkrankungen		Herzfunktionsstörung wie Palpitationen, Angina Pectoris, Arrhythmien	Perikarderguss		Tachykardie, Myokardinfarkt, Herzversagen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislaufversagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungenfunktionsstörung			Lungenfibrose	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Konstipation, Stomatitis			hämorrhagische Ösophagitis, Magen-Darm-Blutungen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hauterkrankungen*		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulopapulärer Hautausschlag, Hyperhidrose		
Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhö			Infertilität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung, Müdigkeit, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehydratisierung, Anorexie			Multiorganversagen	

Unter-suchungen	Verringerung von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Erhöhung von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalinen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokaliämie				

* keine genaueren Angaben

Wenige Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die Bendamustin in Kombination mit Allopurinol oder in Kombination mit Allopurinol und Rituximab erhielten, berichtet.

Das CD4/CD8 Verhältnis kann reduziert sein. Eine Reduktion der Lymphozytenzahl wurde beobachtet. Bei immunsupprimierten Patienten kann das Risiko für Infektionen (z. B. mit Herpes zoster) erhöht sein.

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

Es gibt Berichte über Sekundärtumore einschließlich myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferative Störungen, akute myeloische Leukämie und Bronchialkarzinom. Der Zusammenhang mit der Bendamustin-Therapie wurde nicht bestimmt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Nach einmaliger Verabreichung einer 30-minütigen Infusion von Bendamustin alle 3 Wochen betrug die maximal tolerierte Dosis (MTD) 280 mg/m^2. 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/m^2. 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 Gegenmaßnahme zur Kontrolle der hämatologischen Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusion (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrate) durchgeführt oder hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden.

Bendamustinhydrochlorid und seine Metaboliten sind nur in geringem Maße dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, akylierende Mittel ATC-Code: L01AA09

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende tumorhemmende 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 beeinträchtigt. Die tumorhemmende Wirkung von Bendamustinhydrochlorid wurde in mehreren *In-vitro*-Studien an verschiedenen humanen Tumorzell-Linien (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.

Bendamustinhydrochlorid zeigte bei humanen Tumorzell-Linien ein Aktivitätsprofil, das sich von dem anderer akylierender Wirkstoffe unterscheidet. Der Wirkstoff zeigte in menschlichen Tumorzell-Linien mit unterschiedlichen Resistenzmechanismen keine oder nur sehr geringe Kreuzresistenz. Dies ist teilweise auf eine verhältnismäßig länger anhaltende DNS-Interaktion zurückzuführen. Darüber hinaus konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass keine vollständige Kreuzresistenz zwischen Bendamustin mit Anthrazyklin, akylierenden Wirkstoffen oder Rituximab besteht. Die Anzahl der untersuchten Patienten ist jedoch gering.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Die Indikation chronisch-lymphatische Leukämie wird durch eine einzige offene Studie, in der Bendamustin

mit Chlorambucil verglichen wird, unterstützt. In diese prospektive, multizentrische, randomisierte Studie wurden 319 bisher unbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger chronisch- lymphatischer Leukämie im Stadium Binet B oder C aufgenommen. Die Primärtherapie 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. Zur Vorbeugung eines Tumorlyse-Syndroms erhielten die Patienten Allopurinol.
Patienten mit BEN zeigten ein wesentlich längeres medianes progressionfreies Überleben als Patienten mit CLB-Behandlung (21,5 vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$ bei der letzten Nachuntersuchung). Die allgemeine Überlebensrate war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (der Median wurde nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer war 19 Monate mit BEN und 6 Monate mit CLB ($p < 0,0001$). Bei der Bewertung der Verträglichkeit zeigten beide Behandlungsarme 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 indolentes Non-Hodgkin-Lymphom beruht auf zwei nicht kontrollierten Phase II Studien. In einer prospektiven, multizentrischen, offenen Schlüsselstudie 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 Behandlungszyklen mit Chemotherapie und biologischer Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der vorhergehenden Zyklen mit einer Rituximab enthaltenden Behandlung war 2.Die Patienten hatten auf die Therapie mit Rituximab nicht 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 Zyklen geplant. Die Behandlungsdauer war vom Ansprechen abhängig (6 geplante Therapiezyklen). Bei Beurteilung durch einen unabhängigen Bewertungsausschuss betrug die Gesamtansprechrate 75%, einschließlich 17% mit vollständigem (CR und CRu) und 58% mit partiellem Ansprechen. Die mediane Remissionsdauer betrug 40 Wochen. In dieser Dosis und mit diesem Behandlungsplan wurde BEN im Allgemeinen gut vertragen.
Diese Indikation wird auch durch eine weitere prospektive, multizentrische, offene Studie mit 77 Patienten unterstützt. Die Patientengruppe war heterogen und umfasste indolente oder transformierte B- Zell-Non-Hodgkin-Lymphome refraktär auf Rituximab Mono- oder Kombinationstherapie. Die Patienten hatten innerhalb von 6 Monaten auf die Therapie mit Rituximab nicht angesprochen, waren progredient oder hatten bei einer vorherigen Behandlung mit Rituximab Nebenwirkungen. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Behandlungszyklen mit Chemotherapie und biologischer Therapie erhalten. Die mediane Anzahl der vorhergehenden Zyklen mit einer Rituximab enthaltenden Behandlung war 2.Die Gesamtansprechrate betrug 76% mit einer mittleren Ansprechdauer von 5 Monaten (29 [95% KI 22,1, 43,1] Wochen).

Multiples Myelom

In eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom (Durie-Salmon Stadium II mit Progression oder Stadium III) aufgenommen. Die Primärtherapie mit Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit Prednison (BP) wurde mit einer Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Weder die Transplantationseignung noch das Vorliegen spezifischer Komorbitäten waren für die Aufnahme in die Studie von Bedeutung. Die Dosis 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 war vom Ansprechen abhängig und betrug durchschnittlich 6,8 Zyklen in der BP- Gruppe und 8,7 Zyklen in der MP-Gruppe.
Patienten mit einer BP-Therapie überlebten im Median länger ohne Progression als Patienten mit MP (15 [95% KI 12-21] vs. 12 [95%KI 10-14] Monate) ($p=0,0566$). Ein Therapieversagen trat bei BP- Behandlung nach median 14 Monaten und bei MP nach median 9 Monaten auf. Die Remissionsdauer betrug mit BP-Behandlung 18 Monate und mit MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben war nicht wesentlich verschieden (35 Monate für BP vs. 33 Monate für MP). Die Verträglichkeit in beiden Behandlungsarmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels mit deutlich mehr Dosisreduktionen im BP-Arm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2ß}$ 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. Ein weiterer Hauptausscheidungsweg von Bendamustin erfolgt über die Konjugation mit Glutathion.
Bendamustin hemmt in-vitro nicht CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4.

Elimination
Die mittlere Gesamt-Clearance nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m^2 Körperoberfläche bei 12 Patienten betrug 639,4 ml/min. Etwa 20% der verabreichten Dosis wurden innerhalb von 24 Stunden im Harn wieder gefunden. Für die im Harn ausgeschiedenen Mengen ergab sich die folgende Reihenfolge: Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidierter 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, $t_{1/2ß}$, Verteilungsvolumen und Clearance keinen wesentlichen Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. AUC und Gesamtkörper-Clearance von Bendamustin korrelieren invers mit Serum- Bilirubin.
Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von >10 ml/min, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, wurde hinsichtlich C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, Verteilungsvolumen und Clearance kein wesentlicher Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion beobachtet.
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 Prostataephithels. 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
Mannitol

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre
Das Pulver muss sofort nach Öffnen der Durchstechflasche rekonstituiert werden.
Das rekonstituierte Konzentrat muss sofort mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.
Infusionslösung
Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und Verdünnung wurde für 3,5 Stunden bei 25 ºC und 2 Tage bei 2 ºC bis 8 ºC 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 und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, außer die Rekonstitution/Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten keimfreien Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
10 ml oder 50 ml Durchstechflaschen aus Typ I Braunglas mit Brombutylgummi-Stopfen und Aluminium-Bördelkappe.
Die 10 ml Durchstechflaschen enthalten 25 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen mit 5, 10 und 20 Durchstechflaschen erhältlich.
Die 50 ml Durchstechflaschen enthalten 100 mg Bendamustinhydrochlorid und sind in Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Bei der Handhabung von Bendamustin 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 mög-

lich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (Laminar Flow) mit flüssigkeitsundurchlässiger, absorbierender Einmalfolie. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.
Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 9 mg/ml (0,9%) NaCl-Lösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Aseptische Bedingungen sind einzuhalten.

Rekonstitution

Jede Durchstechflasche mit Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die 25 mg Bendamustinhydrochlorid enthält, ist unter Schütteln in 10 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.
Jede Durchstechflasche mit Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die 100 mg Bendamustinhydrochlorid enthält, ist unter Schütteln in 40 ml Wasser für Injektionszwecke zu lösen.
Das rekonstituierte Konzentrat enthält 2,5 mg Bendamustinhydrochlorid pro ml und hat das Aussehen einer klaren, farblosen Lösung.

Verdünnung

Sobald eine klare Lösung vorliegt (im Allgemeinen nach 5-10 Minuten), wird die empfohlene Gesamtdosis von Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sofort mit 0,9% NaCl-Lösung verdünnt, um so ein Endvolumen von etwa 500 ml zu erhalten.
Bendamustin Accord 2.5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur mit 0,9% NaCl-Lösung und keiner anderen Injektionslösung verdünnt werden.

Verabreichung

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

7. Inhaber der Zulassung

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

135740

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. September 2014

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten