FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendamustin Hikma 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg, 150 mg oder 200 mg Bendamustinhydrochlorid (als Bendamustinhydrochlorid 1 H_2O).

1 ml Konzentrat enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare farblose bis gelbe Lösung. Der pH-Wert der Lösung liegt im Bereich von 2,5 bis 4,5 und die Osmolalität zwischen 230 und 330 mOsmol/kg.

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, die unter einer Behandlung mit Rituximab bzw. einem Rituximabhaltigen Regime oder innerhalb von 6 Monaten danach eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Front-Line-Behandlung bei multiplem 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 Bortezomibhaltigen 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 auf Rituximab nicht ansprechen
120 mg/m² Körperoberfläche Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2; alle 3 Wochen, über mindestens 6 Wiederholungen.

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, über mindestens 3 Wiederholungen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion (Serumbilirubin < 1,2 mg/dl) keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter 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).

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendamustinhydrochlorid bei Kindern ist noch nicht belegt. Die derzeit verfügbaren Daten reichen nicht aus, um eine Dosierungsempfehlung abzugeben.

Ältere Patienten
Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe auch 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 Zytostatika erfolgen.

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 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 des therapiefreien Intervalls wird eine engmaschige Kontrolle 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 Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsbeeinträchtigung (Serumbilirubin > 3,0 mg/dl)
- Ikterus
- Schwere Knochenmarksuppression und starke Blutbildveränderungen (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 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 Falle einer behandlungsbedingten Myelosuppression müssen Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und neutrophile Granulozyten zumindest wöchentlich kontrolliert werden. Vor Einleitung des nächsten Therapiezyklus ist die Erreichung der folgenden Parameter empfohlen: Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte > 4 000/µl bzw. > 100 000/µl.

Infektionen
Unter Bendamustinhydrochlorid sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, einschließlich bakterieller Infektionen (Sepsis, Pneunomie) und Infektionen durch opportunistische Erreger wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP), Varizella-zoster-Virus (VZV) und Cytomegalievirus (CMV). Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), darunter tödlich verlaufende, wurden nach Anwendung von Bendamustin hauptsächlich in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab berichtet. Die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid kann für mindestens 7-9 Monate nach Behandlungsende zu einer verlängerten Lymphozytopenie (< 600/µl) und einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/µl) führen. Bei Kombination von Bendamustinhydrochlorid mit Rituximab ist die Lymphozytopenie und die CD4-positive T-Zell-Depletion stärker ausgeprägt. Patienten mit Lymphopenie und einer niedrigen CD4-positiven-T-Zell-Anzahl nach der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen. Bei einer verringerten CD4-positiven T-Zell-Anzahl (T-Helferzellen < 200/µl) sollte eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii-pneunomie (PJP) in Betracht gezogen werden. Alle Patienten sind 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 die Beendigung der Therapie mit Bendamustinhydrochlorid erwogen 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 zählen Ausschlag, schwere Hautreaktionen und bullöses Exanthem. Unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), auch mit tödlichem Verlauf, berichtet worden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen von Ihrem Arzt hingewiesen werden. Die Patienten sollten ebenfalls dazu angeleitet werden, sofort zum Arzt zu gehen, falls sie diese Symptome entwickeln. Einige Ereignisse traten unter der Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in Kombination mit anderen Krebstherapien auf, so dass der genaue Zusammenhang nicht gesichert ist. Etwaige Hautreaktionen können progredient sein und bei fortgesetzter Behandlung zu Exazerbationen führen. Falls die Hautreaktionen progredient sind, ist die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid zu unterbrechen oder abzubrechen. Bei schweren Hautreaktionen mit Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit Bendamustinhydrochlorid ist die Behandlung abzubrechen.

Herzerkrankungen
Unter der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid ist die Kaliumkonzentration im Blut der Patienten mit Herzerkrankungen engmaschig zu überwachen; bei $K^+ < 3,5$ mEq/l sind Kaliumsupplemente zu geben und EKG-Messungen durchzuführen. Unter Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid sind tödlich verlaufende Fälle von Myokardinfarkt und Herzversagen mitgeteilt worden. Patienten mit aktuellen oder in der Vergangenheit liegenden Herzerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

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 Bendamustin-Behandlung das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) beschrieben. Dieses setzt gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Dosis Bendamustin ein und kann ohne entsprechende Behandlung zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen. Zu den möglichen Präventivmaßnahmen zählen die Aufrechterhaltung einer entsprechenden Flüssigkeitsversorgung und einer engmaschigen Überwachung der Blutchemie, vor allem des Kalium- und des Harnsäurespiegels, und vor der Therapie sollte die Anwendung hypourikämischer Wirkstoffe (Allopurinol und Rasburicase) 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 zuvor eine Infusionsreaktion auftrat, müssen für die weiteren Therapiezyklen Präventivmaßnahmen erwogen werden, wie etwa Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroide.
Patienten, mit allergischen Reaktionen von Grad 3 oder höher wurden üblicherweise nicht reexponiert.

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

Empfängnisverhütung
Bendamustinhydrochlorid ist teratogen und mutagen.

Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Männliche Patienten dürfen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zeugen. Da eine dauerhafte Unfruchtbarkeit möglich ist, sollte vor Behandlungsbeginn eine Beratung über die Möglichkeit einer Samenkonservierung erfolgen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine 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. Grundsätzlich können alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, die Toxizität von Bendamustin erhöhen.

Die Kombination von Bendamustin mit Cyclosporin oder Tacrolimus kann in eine übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation resultieren.

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 die Grunderkrankung immunsupprimiert sind, erhöht.

Das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym ist am Stoffwechsel von Bendamustin beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Eine potenzielle Interaktion mit CYP1A2-Hemmern, wie z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Cimetidin ist daher gegeben.

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 Bendamustinhydrochlorid bei schwangeren Frauen. In nicht-klinischen Studien war Bendamustin 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 den Fötus informiert werden. Falls eine Behandlung mit Bendamustin 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 Betracht gezogen werden.

Fertilität
Frauen, die schwanger werden können, müssen sowohl vor als auch während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wirksame Kontrazeptiva anwenden.

Männern, die mit Bendamustinhydrochlorid 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 Bendamustinhydrochlorid eine Beratung über eine Samenkonservierung erfolgen.

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

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

Bendamustin hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid wurden Ataxie, periphere Neuropathie und Somnolenz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen eines Kraftfahrzeugs und das Bedienen von Maschinen zu vermeiden, falls sie entsprechende Nebenwirkungen bemerken.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Tabelle fasst Daten aus klinischen Studien mit Bendamustinhydrochlorid zusammen.

Systemorgan-klasse nach MedDRA	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegent-lich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Sehr selten < 1/10 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion*, einschließlich Infektion durch opportunisti-sche Erreger (z. B. Herpes zoster, Cyto-megalievirus, Hepatitis B)		Pneumo-cystis-jirovecii-Pneumonie	Sepsis	Primäre atypische Pneumonie	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Tumorlyse-syndrom	Myelodys-plastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie*, Thrombo-penie, Lymphopenie	Blutung, Anämie, Neutropenie	Panzytopenie	Knochen-marksversa-gen	Hämolyse	
Erkrankungen des Immun-systems		Überempfind-lichkeit*		Anaphylak-tische Reaktion, anaphylakto-ide Reaktion	Anaphylak-tischer Schock	
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopf-schmerzen	Schlaf-losigkeit, Schwindel		Somnolenz, Aphonie	Geschmacks-störung, Parästhesie,	

Systemorgan-klasse nach MedDRA	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegent-lich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Sehr selten < 1/10 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
					periphere sensorische Neuropathie, anticholiner-ges Syndrom, neurologische Störungen, Ataxie, Enzephalitis	
Herzerkran-kungen		Herzfunk-tionsstörung, wie Palpita-tionen, Angina pectoris, Arrhythmie	Perikard-erguss, Myokard-infarkt, Herzversagen		Tachykardie,	Vorhofflim-mern
Gefäß-erkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		Akutes Kreislauf-versagen	Phlebitis	
Erkrankungen der Atem-wege, des Brustraums und des Mediastinums		Lungen-funktions-störung			Lungen-fibrose	Pneumonitis, pulmonale alveoläre Blutung
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis			Hämorrha-gische Ösophagitis, gastrointesti-nale Blutung	
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellge-webes		Alopezie, Hauterkrank-ungen* Urtikaria		Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulo-papulärer Ausschlag (Rash), Hyper-hidrosis		Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel-reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)**
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Amenorrhoe			Unfrucht-barkeit	
Leber- und Gallenerkran-kungen						Leberversagen

Systemorgan-klasse nach MedDRA	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegent-lich ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Sehr selten < 1/10 000**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	Schleimhaut-entzündung, Erschöpfung, Fieber	Schmerzen, Schüttelfrost, Dehy-drierung, Appetit-losigkeit			Multiorgan-versagen	
Unter-suchungen	Abfall von Hämoglobin, Anstieg von Kreatinin, Anstieg von Harnstoff	Anstieg von AST, Anstieg von ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg von Bilirubin, Hypokalämie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nieren-versagen, Diabetes insipidus renalis

* keine genaueren Angaben
(**= Kombinationstherapie mit Rituximab)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In vereinzelten Fällen wurde nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung über Nekrose sowie Tumorlysesyndrom und Anaphylaxie berichtet.

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.

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 beim 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 tolerierbare 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 Bendamustinhydrochlorid an den Tagen 1 und 2 alle 3 Wochen betrug die MTD 180 mg/m². Die dosislimitierende Toxizität war eine Thrombopenie Grad 4. Die kardiale Toxizität war bei dieser Therapie 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: 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 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 DNS-Interaktion 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.

<u>Chronisch-lymphatische Leukämie</u>
Die Indikation Chronisch-lymphatische Leukämie wird durch eine einzelne 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. Über 6 Zyklen in beiden Behandlungsarmen wurde die First-Line-Therapie mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 und 2 (BEN) mit einer Behandlung mit Chlorambucil 0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15 (CLB) verglichen. Die Patienten erhielten Allopurinol zur Vorbeugung gegen ein Tumorlysesyndrom.
Die Patienten mit BEN zeigten ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten mit CLB Behandlung bei der letzten Nachuntersuchung (21,5 Monate vs. 8,3 Monate, $p < 0,0001$). Das Gesamtüberleben zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (der Median wurde nicht erreicht). Die mediane Remissionsdauer war 19 Monate mit BEN und 6 Monate mit 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 reduziert. Die Behandlung mit BEN wurde bei 3,9% der Patienten aufgrund allergischer Reaktionen abgesetzt.

<u>Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom</u>
Die Indikation Indolentes 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. Entweder hatten die Patienten innerhalb von 6 Monaten nicht auf die Therapie mit Rituximab angesprochen oder hatten in diesem Zeitraum keinen Therapiefortschritt gezeigt. 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 Bewertungsauschuss 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.

Die Indikation wird durch eine weitere prospektive, multizentrische, offene Studie mit 77 Patienten unterstützt. Die Patienten-Population war heterogen; Indolentes oder transformiertes B-cell-Non-Hodgkin Lymphom, refraktär auf Rituximab-Mono- oder Kombinationstherapie. Entweder hatten die Patienten nicht auf die Behandlung mit Rituximab angesprochen bzw. zeigten innerhalb von 6 Monaten keinen Therapiefortschritt, oder sie hatten eine unerwünschte Reaktion auf die vorausgegangene Therapie mit Rituximab gezeigt. Die Patienten hatten median 3 vorhergehende Zyklen einer Chemotherapie oder einer biologischen Therapie erhalten. 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% CI 22.1, 43.1]).

Multiples Myelom
In eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen 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 der Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels, wobei die Dosis im BP-Arm signifikant häufiger gesenkt werden konnte. 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-Guppe 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%Cl 12-21] versus 12 [95%Cl 10-14] Monate) (p = 0,0566). Ein Therapieversagen trat mit BP nach median 14 Monaten und mit MP nach median 9 Monaten auf. Die Remissionsdauer betrug mit BP 18 Monate und mit MP 12 Monate. Der Unterschied im Gesamtüberleben war statistisch nicht signifikant (35 Monate mit BP vs. 33 Monate mit MP). Die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil des jeweiligen Arzneimittels bei signifikant mehr Dosisreduktionen im BP-Arm.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Die Eliminationshalbwertzeit $t_{1/2ß}$ nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m² Körperoberfläche bei 12 Patienten betrug 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. Die Substanz wird zu über 95% an Plasmaproteine gebunden (vorzugsweise Albumin).

Biotransformation
Die Clearance von Bendamustin erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxybendamustin. An der hepatischen Metabolisierung zu N-Desmethyl-Bendamustin und Gamma-Hydroxy-Bendamustin ist das Cytochrom P450 (CYP) 1A2 Isoenzym beteiligt. Bendamustin wird weiterhin wesentlich durch Konjugation an Glutathion metabolisiert. Bendamustin hemmt *in vitro* nicht CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4.

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 im Harn innerhalb von 24 Stunden gefunden. Für die im Harn ausgeschiedenen Mengen ergab sich folgende Reihenfolge: Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy- Bendamustin > oxidierter Metabolit > N-Desmethyl-Bendamustin. Über die Galle werden hauptsächlich polare Metabolite 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. Es gab hinsichtlich C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, Verteilungsvolumen und Clearance keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion. 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 kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion hinsichtlich C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, 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 eine Immunsuppression kennzeichnen, tubuläre Veränderungen an Nieren und Testes sowie atrophisch-nekrotische Veränderungen des Prostataepithels. Studien an Tieren 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

Dimethylacetamid
Sucrose
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

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

Vor Verdünnung
2 Jahre

Nach dem Öffnen
Die chemische und physikalische in-use-Stabilität wurde über einen Zeitraum von 28 Tagen bei 2–8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dies nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten sollten.

Nach Verdünnung
Die physikalisch-chemische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für 3,5 Stunden bei 25ºC /60% relativer Luftfeuchtigkeit und 2 Tage bei 2°C bis 8°C in PVC-freien Infusionsbeuteln nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verabreichung liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen beim Anwender und sollten unter normalen Umständen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Typ I Braunglas mit Gummistopfen und Flip-off-Bördelkappe aus Aluminium/Kunststoff.

Durchstechflaschen mit 1,0 ml (100 mg), 1,5 ml (150 mg) und 2,0 ml (200 mg). Bendamustin Hikma ist in Packungen mit 1 oder 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

Es ist zu beachten, dass die Konzentration von Bendamustin Hikma von anderen Bendamustin-haltigen Arzneimitteln abweicht. Es muss vor Anwendung verdünnt werden.

Hinweise zur Handhabung
Bei der Zubereitung und der Entsorgung der Infusionslösung sind die üblichen Sicherheitsvorkehrungen für Zytostatika zu beachten. Die Handhabung der Infusionslösung sollte an speziellen Sicherheitswerkbänken erfolgen. Es sollten spezielle Schutzmäntel und Handschuhe verwendet werden. Falls keine Sicherheitswerkbank verfügbar ist, sollte die Ausrüstung um eine Maske und Schutzbrille ergänzt werden.

Beim Umgang mit Bendamustin Hikma sind eine Inhalation und 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. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen. Bei anhaltender Reizung sollte ein Arzt konsultiert werden. Wenn die Lösung auf die Haut gelangt, spülen Sie die Stelle gründlich mit Wasser.

Hinweise zur Verdünnung
Das einzige zugelassene Lösungsmittel zur Verdünnung von Bendamustin Hikma ist 0,9%ige Natriumchloridlösung (ohne Konservierungsmittel) in PVC-freien Infusionsbeuteln.

1. Zur Verdünnung von Bendamustin Hikma muss eine aseptische Methode verwendet werden.
2. Die für einen einzelnen Patienten erforderliche Gesamtmenge an Bendamustin Hikma muss mit steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung ohne Konservierungsmittel verdünnt werden. Das Endvolumen sollte 500 ml ergeben, und die Bendamustin-Konzentration zwischen 0,3 mg/ml und 0,6 mg/ml liegen. Die verdünnte Lösung ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung.

Herstellung der Infusionslösung
Wenn Bendamustin Hikma unter Kühlung aufbewahrt wird, dann lassen Sie die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen 5 Minuten vor dem Gebrauch bei 25 °C stehen. Es kann mehr als eine Durchstechflasche Bendamustin Hikma nötig sein, um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten (siehe Tabelle 1).

Entnehmen Sie die erforderliche Menge an Bendamustin Hikma mit einer kalibrierten Spritze unter aseptischen Bedingungen.

Das erforderliche Volumen von Bendamustin Hikma muss in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung injiziert werden, um ein Endvolumens von 500 ml herzustellen. Es dürfen keine weiteren Arzneimittel der hergestellten Infusionslösung oder dem Infusionsset zur intravenösen Verabreichung hinzugefügt werden.

Mischen Sie den Infusionsbeutel manuell mit einer Schaukelbewegung. Ein nach der Entnahme in der Durchstechflasche verbleibender Rest ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die Lösung von Bendamustin Hikma vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Wenn Partikel zu sehen sind, darf die Lösung nicht verabreicht werden.

In der nachstehenden Tabelle 1sind Details für die erforderliche Gesamtdosis, das Volumen und die benötigte Anzahl an Durchstechflaschen in Bezug auf die Körperoberfläche angegeben.

Tabelle 1: Berechnungsbeispiele für Patienten, die die empfohlene Dosis von 100 mg/m^2-150 mg/m^2 Bendamustin erhalten, für eine Körperoberfläche von 1,6 m^2 bis 2 m^2.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Körperoberfläche (KO) in m^2	**Gesamtdosis = Patienten KO multipliziert mit der empfohlenen Dosis** **Monotherapie der chronisch.lymphatischen Leukämie: 100 mg/m^2**	**Gesamtvolumen, welches auf 500 ml verdünnt werden muss [100 mg/ml]**	**Anzahl erforderlicher Durchstechflaschen (Dstfl.)**
	mg	**ml**	
1,6	160	1,6	1 Dstfl. mit 200 mg
1,7	170	1,7	1 Dstfl. mit 200 mg
1,8	180	1,8	1 Dstfl. mit 200 mg
1,9	190	1,9	1 Dstfl. mit 200 mg
2	200	2	1 Dstfl. mit 200 mg

Non-Hodgkin-Lymphome, die nicht oder nur kurz auf eine vorhergehende Behandlung mit Rituximab angesprochen haben

Körperoberfläche (KO) in m^2	**Gesamtdosis = Patienten KO multipliziert mit der empfohlenen Dosis** **Monotherapie Non-Hodgkin-Lymphome, die nicht oder nur kurz auf eine vorhergehende Behandlung mit Rituximab angesprochen haben: 120 mg/m^2**	**Gesamtvolumen, welches auf 500 ml verdünnt werden muss [100 mg/ml]**	**Anzahl erforderlicher Durchstechflaschen (Dstfl.)**
	mg	**ml**	
1,6	192	1,9	1 Dstfl. mit 200 mg
1,7	204	2,0	1 Dstfl. mit 200 mg
1,8	216	2,2	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg

1,9	228	2,3	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg
2	240	2,4	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg

Multiples Myelom

Körper-oberfläche (KO) in m^2	**Gesamtdosis = Patienten KO multipliziert mit der empfohlenen Dosis** **Multiples Myelom: 120 – 150 mg/m^2** **mg**	**Gesamtvolumen, welches auf 500 ml verdünnt werden muss [100 mg/ml]** **ml**	**Anzahl erforderlicher Durchstechflaschen (Dstfl.)**
1,6	192-240	1,9-2,4	1 Dstfl. mit 200 mg - 1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg
1,7	204-255	2,0-2,5	1 Dstfl. mit 200 mg - 1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg
1,8	216-270	2,2-2,7	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg – 1 Dstfl. mit 200 mg + 1 Dstfl. mit 100 mg
1,9	228-285	2,3-2,9	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg – 1 Dstfl. mit 200 mg + 1 Dstfl. mit 100 mg
2	240-300	2,4-3,0	1 Dstfl. mit 100 mg + 1 Dstfl. mit 150 mg - 1 Dstfl. mit 200 mg + 1 Dstfl. mit 100 mg

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

Da kein antimikrobielles Konservierungsmittel enthalten ist, muss die Verdünnung unter vollständig aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Eine versehentliche Injektion in das Gewebe außerhalb der Blutgefäße (extravasale Injektion) muss sofort abgebrochen werden. Nach kurzem Aufziehen sollte die Nadel entfernt werden. Danach sollte die betroffene Gewebestelle gekühlt und der Arm hoch gelagert werden. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen wie zum Beispiel die Gabe von Kortikosteroiden zeigen keinen eindeutigen Nutzen (siehe Abschnitt 4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Strasse 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201397.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.02.2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig