

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribomustin®

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche Ribomustin mit 55 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Bendamustinhydrochlorid.

1 Durchstechflasche Ribomustin mit 220 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Bendamustinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Primärtherapie fortgeschrittener indolenter Non-Hodgkin-Lymphome im Kombinationsprotokoll.

Fortgeschrittenes Multiples Myelom Stadium II mit Progress oder Stadium III (nach Salmon und Durie) im Kombinationsprotokoll mit Prednison.

Chronische Lymphatische Leukämie.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Ribomustin ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Ribomustin wird nach vorschriftsmäßiger Herstellung der Lösung als i.v. Kurzzeitinfusion über 30–60 Minuten verabreicht.

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung wird der Inhalt einer Durchstechflasche Ribomustin wie folgt in Wasser für Injektionszwecke gelöst:

Durchstechflasche Ribomustin mit Bendamustinhydrochlorid 25 mg zunächst unter Schütteln in 10 ml,

Durchstechflasche Ribomustin mit Bendamustinhydrochlorid 100 mg zunächst unter Schütteln in 40 ml lösen.

Sobald eine klare Lösung (in der Regel nach 5–10 Minuten) vorliegt, wird die Ribomustin-Gesamtdosis sofort mit 0,9%iger NaCl-Lösung bis zu einem Endvolumen von ca. 500 ml verdünnt.

Ribomustin darf, außer mit isotonischer Kochsalzlösung, nicht mit anderen Basisinfusionslösungen oder anderen Injektionslösungen verdünnt werden.

Ribomustin wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika in verschiedenen Dosierungen und Regimes angewendet. Es gibt keine „Standarddosierung“ bzw. kein „Standardregime“. Einige häufiger angewendete, in klinischen Studien untersuchte Dosierungen bzw. Regimes werden nachfolgend beschrieben. Bezüglich weiterer Dosierungen bzw. Regimes wird auf die Fachliteratur verwiesen, oder Information ist erhältlich auf Anfrage.

Die Behandlung sollte nicht begonnen oder abgesetzt werden, wenn die Leukozyten und/oder die Thrombozyten auf Werte von  $\leq 3000/\mu\text{l}$  bzw.  $\leq 75.000/\mu\text{l}$  abgefallen sind.

Nach einem Anstieg der Leukozytenwerte auf  $\geq 4000/\mu\text{l}$  und der Thrombozyten auf  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  kann die Behandlung mit Ribomustin fortgesetzt werden.

Darüber hinaus ist eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes im therapiefreien Intervall zu empfehlen, wenn Ribomustin intermittierend in Therapiekursen und/oder in der Kombination mit anderen knochenmarkhemmenden Substanzen verabreicht wird, um — falls erforderlich — Dosisanpassungen vornehmen zu können.

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3). Für Kinder können derzeit keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei dieser Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Bei chemo- und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten muss die Therapie mit Ribomustin mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Auf Anzeichen der Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9) sollte während der Anwendung von Ribomustin ständig geachtet werden. Gegebenenfalls ist die Dosierung zu reduzieren, die Verabreichung des Präparates vorübergehend zu stoppen oder das Mittel abzusetzen.

Eine generelle Begrenzung ist für die Therapie mit Ribomustin nicht vorgesehen.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Ribomustin abgesetzt werden.

Beispiele für verschiedene Dosierungen bzw. Regimes (je Indikation):

Non-Hodgkin-Lymphome

„BOP-Regime“: Ribomustin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1–5, Vincristin 2 mg i.v. an Tag 1, Prednison 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1–5; Wiederholung des Zyklus nach 3 Wochen.

Multiples Myelom

„BP-Regime“: Ribomustin 120–150 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1+2, Prednison 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. oder per os an Tagen 1–4; Wiederholung des Zyklus nach 4 Wochen.

Chronische Lymphatische Leukämie

Ribomustin 70–100 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1+2; Wiederholung des Zyklus nach 4 Wochen.

Funktionsstörungen der Leber

Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit 30–70 % Tumor-/Metastasenbefall der Leber und normaler oder leicht verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin < 1,2 mg/dl) nötig.

Eine Verminderung der Dosis um 50 % wird empfohlen bei Patienten mit 30–70 % Tumor-/Metastasenbefall der Leber und moderat verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin 1,2–3,0 mg/dl). Keine Daten sind verfügbar für Patienten mit Serum Bilirubin Werten von > 3,0 mg/dl.

Funktionsstörungen der Niere

Auf der Grundlage von pharmakokinetischen Daten ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 10 ml/min nötig.

## 4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Ribomustin ist kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Bendamustinhydrochlorid und/oder Mannitol.
- Schwangerschaft, Verdacht auf Schwangerschaft und während der Stillzeit,
- schweren Leberparenchymschäden,
- Ikterus,
- bestehender schwerer Knochenmarkdepression und schweren Blutbildveränderungen,
- vorangegangenen größeren chirurgischen Eingriffen weniger als 30 Tage vor Therapiebeginn,
- Infektionen, insbesondere einhergehend mit einer Leukopenie (Gefahr der Generalisierung der Infektion)

Bei vorbestehenden Herzerkrankungen (z. B. Herzinfarkt, schweren Herzrhythmusstörungen) sollte Ribomustin unter Vorsicht angewandt werden. Voraussetzung ist die Kontrolle der Erkrankung, die durch ein EKG abzusichern ist. Darüber hinaus sollte auf einen ausgeglichenen Wasser- und Elektrolythaushalt mit besonderer Berücksichtigung des Kaliumstoffwechsels geachtet werden.

Krebsauslösende Wirkung  
Bendamustinhydrochlorid wirkt im Tierexperiment krebsauslösend. Eine gleiche Wirkung kann deshalb beim Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Anwendung im Kindesalter

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Ribomustin bei Kindern liegen bisher keine Erfahrungen vor.

## 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribomustin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumortherapie erfahren sind. Die Anwendung ist streng nach Vorschrift durchzuführen.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Empfängnisverhütende Maßnahmen sind anzuraten. Bendamustinhydrochlorid kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Bendamustinhydrochlorid behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Bendamustinhydrochlorid über eine Spermienservierung beraten zu lassen.

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden.

Paravasate

Folge eines Paravasats können Schmerz und schlecht heilende Ulzerationen sein. Ein brennendes Gefühl im Bereich der Infusionsnadel kann auf eine paravasale Verabreichung hindeuten.

Die paravasale Fehlinjektion ist sofort zu stoppen; die Kanüle sollte nach einer kurzen Aspiration entfernt werden. Danach sollte die Paravasatstelle gekühlt werden, am besten mit kurzfristig und regelmäßig auszutauschenden eiskalten Kompressen. Außerdem sollte der Arm hochgelagert werden. Weitere Behandlungsmaßnahmen, z. B.

Verabreichung von Corticosteroiden, sind von nicht eindeutigen Wert.

Beim Umgang mit Ribomustin sollten, wie bei allen ähnlichen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wegen der potentiell erbgutschädigenden und karzinogenen Wirkung des Präparates gelten für das Pflegepersonal und Ärzte erhöhte Sicherheitsvorschriften. Beim Umgang mit Ribomustin sollten die Inhalation sowie Haut- und Schleimhautkontakte (Handschuhe, Schutzkleidung, ggfs. Schutzmaske tragen!) vermieden werden.

Kontaminierte Körperstellen sollen mit Wasser und Seife sorgfältig gereinigt werden, am Auge ist mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen. Sofern möglich, empfiehlt sich das Arbeiten an speziellen Sicherheitswerkbänken (Laminarflow) mit flüssigkeits- und durchlässiger, saugfähiger Einmalfolie. Die kontaminierten Gegenstände sind Zytostatikaabfall und normgerecht zu entsorgen. Schwangeres Personal ist vom Umgang mit Zytostatika auszuschließen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Ribomustin mit knochenmarkhemmend wirkenden Substanzen kann die Wirkung von Ribomustin und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden. Grundsätzlich können alle Behandlungsmaßnahmen, die den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern oder die Knochenmarkfunktion beeinträchtigen, die Toxizität von Ribomustin erhöhen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Allgemeine Hinweise:

Zytostatika können die Antikörperbildung nach Influenzaimpfung mindern.

Zytostatika können das Risiko einer Infektion nach Lebendimpfung erhöhen.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bendamustinhydrochlorid kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Bendamustinhydrochlorid sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Die Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Bendamustinhydrochlorid in der Stillzeit notwendig, so muss abgestellt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Während der Behandlung mit Ribomustin kann es zu Nebenwirkungen wie Schwäche, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen. Die Patienten sollen daher angewiesen werden, in solchen Fällen nicht Auto oder andere Fahrzeuge zu fahren, keine Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen und keine Arbeiten ohne sicheren Halt auszuführen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen basieren auf den Daten von klinischen Phase III Studien und aus der spontanen Erfassung. Die Häufigkeiten sind eingeteilt in sehr häufig ( $> 1/10$ ), häufig ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Selten: Sepsis

Sehr selten: Lungenfunktionsstörung

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie (Lymphozytopenie und Granulozytopenie), Abfall des Hämoglobins, Thrombozytopenie

Häufig: Hämorrhagie

Sehr selten: Hämolytische Anämie

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Ribomustin ist die zumeist reversible Einschränkung der Knochenmarkfunktion. Sehr häufig kommt es zu Leukozytopenie (Lympho- und Granulozytopenie) und Thrombozytopenie (vorzugsweise während der ersten Behandlungszyklen), wobei der Abfall der Leukozyten ausgeprägter als der der Thrombozyten ist. Leuko- und Thrombozytopenien der WHO-Grade III und IV können auftreten. In der Regel werden der Nadir von Leuko- und Thrombozyten nach 14–20 Tagen und die Regeneration des Knochenmarks nach 3–5 Wochen erreicht. Die Behandlung mit Ribomustin sollte erst dann wiederholt werden, wenn die Leukozytenwerte  $\geq 4000/\mu\text{l}$  und die Thrombozytenwerte  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  betragen.

Eine Abnahme der Lymphozytenzahlen wurde beobachtet. Das CD4/CD8-Verhältnis kann vermindert werden. Bei immunsupprimierten Patienten kann das Infektionsrisiko (z. B. mit Herpes Zoster) erhöht werden.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktion (wie allergische Dermatitis, Urticaria)

Selten: Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: GOT/GPT Anstieg, alkalische Phosphatase Anstieg, Bilirubin Anstieg

##### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schläfrigkeit, Aphonie

Sehr selten: Geschmacksstörung, Parästhesie, periphere Neuropathie, anticholinergisches Syndrom, neurologische Störung, Ataxie, Enzephalitis, Tumorlyse Syndrom

##### Herzerkrankungen

Häufig: Dysfunktion des Herzens, Arrhythmie, Hypotonie

Gelegentlich: Pericarderguss

Sehr selten: Tachykardie, Myokardinfarkt, kardiopulmonales Versagen

##### Gefäßerkrankungen

Selten: Akuter Kreislaufzusammenbruch

Sehr selten: Phlebitis

Lokale Reizerscheinungen und Thrombophlebitis treten gelegentlich auf, vor allem nach Gabe als i.v.-Bolusinjektion. Durch die Verabreichung von Ribomustin über 30–60 Minuten kann die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen herabgesetzt werden. Über Nekrosen nach akzidenteller paravasaler Verabreichung wurde sehr selten berichtet.

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenfunktionsstörung

Sehr selten: Lungenfibrose, primäre atypische Pneumonie

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit/Erbrechen

Häufig: Durchfall, Verstopfung

Sehr selten: Ulzerative-hämorrhagische Ösophagitis, gastrointestinale Blutung

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie (WHO Grad 1, 2)

Häufig: Alopezie (WHO Grad 3), Hautveränderungen

Selten: Erythem, Dermatitis, Pruritus, makulopapuläres Exanthem, Hyperhidrosis

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Amenorrhö

Sehr selten: Unfruchtbarkeit

##### Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Schleimhautentzündung

Häufig: Fieber, Schmerzen

Sehr selten: Multiorganversagen

#### 4.9 Überdosierung

Symptome

In einer Phase-I-Studie wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Bendamustinhydrochlorid nach einmaliger Bolus-Applikation mit  $215 \text{ mg/m}^2$  ermittelt. Die dosislimitierenden Toxizitäten waren Verwirrung, Letargie, Schwindel, kardiale Dysfunktionen (einschließlich Stenokardien, Tachyarrhythmien, Palpitationen, Angstgefühle, Schweißausbrüche), Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen. In einer weiteren Phase-I-Studie an Patienten mit soliden Tumoren, bei der die Einzeldosis mittels einer 30 min Infusion appliziert wurde, lag die MTD bei  $280 \text{ mg/m}^2$ . In diesem Fall traten kardiale Ereignisse vom CTC-Grad 2 auf, die nicht dosislimitierend waren, wegen ihrer klinischen Relevanz jedoch als solche betrachtet wurden. In weiteren Phase-I-Studien wurde Bendamustinhydrochlorid mehrfach appliziert: Tag 1–4 als Bolusinjektion, MTD  $85 \text{ mg/m}^2$ , oder Tag 1+2 als 30 min Kurzzeitinfusion, MTD  $180 \text{ mg/m}^2$ . In beiden Studien war die Myelosuppression mit verzögerter Regeneration dosislimitierend, wobei die Thrombozytopenie stärker ausgeprägt war als die Leukozytopenie.

Da die dosislimitierende Nebenwirkung von Bendamustinhydrochlorid in der klinischen Anwendung als Myelosuppression auftritt, werden bei Überdosierungen mit aller Wahrscheinlichkeit hämatologische Nebenwirkungen mit Thrombo- und Leukozytopenien im Vordergrund stehen.

Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die nichthämatologischen Nebenwirkungen, welche die Substanz in den Phase-I-Prüfungen vor allem bei der Bolusinjektion, aber auch bei therapeutisch üblichen Dosierungen induzieren kann, vermehrt und verstärkt auftreten. Bei Überdosierung sollte deshalb vor allem geachtet werden auf: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Hautveränderungen, Stomatitis, Neuropathien, zentralnervöse Erscheinungen, Anstieg der Leber- und Nierenwerte, Lungenfunktionsstörungen, lokale Reizerscheinungen, Alopezie, Thrombophlebitis.

#### Gegenmaßnahmen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Als wirksame Gegenmaßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantationen und Transfusionen (Thrombozyten, Erythrozytenkonzentrate) durchgeführt bzw. hämatologische Wachstumsfaktoren gegeben werden. Die üblichen Maßnahmen der supportiven Therapie sind voll auszuschöpfen.

Bendamustinhydrochlorid und seine Metabolite sind in geringem Maße dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanz, alkylierende Substanz, ATC Code: L01AA

Bendamustinhydrochlorid ist eine alkylierende anti-neoplastische Substanz aus der Gruppe der bifunktionellen Alkylanzien. Die anti-neoplastische und zelltoxische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid basiert im Wesentlichen auf einer Quervernetzung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Alkylierung. Hierdurch werden die Matrixfunktionen, Synthese und Reparatur der DNS gestört. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Bendamustinhydrochlorid zusätzliche Antimetaboliten-Eigenschaften besitzt (purinanalogue Wirkung).

Die anti-neoplastische Wirkung von Bendamustinhydrochlorid wurde durch viele in-vitro Studien an verschiedenen Tumor-Zell-Linien gezeigt (Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges und kleinzelliges Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom und verschiedene Leukämien sowie Kolonkarzinom, Melanom, Nieren-, Prostata- und Gehirntumor) und in-vivo an verschiedenen experimentellen Tumormodellen mit Tumoren von Maus, Ratte und menschlichen Ursprungs (Melanome, Mammakarzinom, Sarkome, Lymphome, Leukämien und kleinzelliges Bronchialkarzinom). Bendamustinhydrochlorid zeigt keine oder nur sehr geringe Kreuzresistenz in menschlichen Tumorzelllinien mit verschiedenen Substanz-Resistenz-Mechanismen. Dies ist teilweise durch eine im Vergleich zu anderen alkylierenden Substanzen länger anhalten-

den Interaktion mit der DNS zu erklären (z. B. wurde nur teilweise Kreuzresistenz mit anderen alkylierenden Substanzen wie Cyclophosphamid, BCNU oder Cisplatin gefunden). Darüber hinaus konnte in klinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass keine komplette Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und Anthrazyklinen oder Alkylanzien besteht.

#### Klinische Studie bei Multiplem Myelom

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden 131 Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom Stadium II mit Progress oder Stadium III (nach Salmon und Durie) eingeschlossen. Die Primärtherapie mit Bendamustin im Kombinationsprotokoll mit Prednison (BP) wurde mit der Behandlung mit Melphalan und Prednison (MP) verglichen. Die Dosierung betrug Bendamustinhydrochlorid 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1+2 oder Melphalan 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. am Tag 1 jeweils in Kombination mit Prednison. Patienten unter dem Therapieschema BP haben ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben als Patienten unter MP (15 versus 12 Monate, p=0,02). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen ist unter BP mit 14 Monaten länger als unter MP mit 9 (p=0,016). Die Dauer der Remission ist im BP-Arm mit 18 Monaten länger als im MP-Arm mit 12 Monaten (p=0,018). Der Unterschied im Gesamtüberleben ist statistisch nicht signifikant (35 Monate BP versus 33 Monate MP). Die Toxizität ist in beiden Therapieschemata akzeptabel.

#### Klinische Studie bei indolentem Non-Hodgkin-Lymphom

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden 164 Patienten mit fortgeschrittenem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom aufgenommen. Die Patienten hatten Lymphome vom histologischen Typ centrocytisch (cc) und centroblastisch-centrocytisch (cb/cc), sowie lymphoplasmacytisch / lymphoplasmacytoides Immunocytom (LP-IC). Die Patienten wurden entweder mit Bendamustin, Vincristin und Prednison (BOP) oder mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (COP) behandelt. Die Dosierung betrug Bendamustinhydrochlorid 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1–5 oder Cyclophosphamid 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1–5 jeweils in Kombination mit Vincristin und Prednison. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen beträgt unter BOP 33 und unter COP 21 Monate. Patienten mit Ansprechen der Therapie unter dem Therapieschema BOP haben ein signifikant längere Zeit bis zur Progression als Patienten unter COP (58 versus 28 Monate, p=0,037). Der Vorteil von BOP bei der medianen Zeit des Überlebens bei Patienten mit Ansprechen der Therapie (33 versus 21 Monate) ist nahezu statistisch signifikant (p=0,051). Die Dauer der Remission war unter BOP Therapie mit 58 Monaten im Vergleich zur COP Therapie mit 25 Monaten signifikant länger (p=0,0195). Die Toxizität ist in beiden Therapieschemata akzeptabel.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Die terminale Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2\beta}$  nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/

m<sup>2</sup> Körperoberfläche bei 12 Patienten beträgt 28,2 Minuten.

Nach 30-minütiger i.v. Infusion beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 19,3 l. Unter steady-state-Bedingungen nach i.v. Bolusinjektion beträgt das Verteilungsvolumen 15,8–20,5 l.

Die Substanz wird zu >95 % an Plasmaproteine gebunden (vorzugsweise Albumin). Das Protein-Bindungsverhalten von Bendamustinhydrochlorid ist unbeeinflusst von niedrigen Plasma-Albumin-Spiegeln, einem Alter von über 70 Jahren und fortgeschrittenen Tumorstadien.

#### Metabolisierung

Bendamustinhydrochlorid wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt.

Ein Hauptweg der Ausscheidung von Bendamustinhydrochlorid ist die Hydrolyse zu Monohydroxy- und Dihydroxy-Bendamustin. Die Bildung von N-desmethyl-Bendamustin und eines oxidierten Metaboliten beim Lebermetabolismus läuft über das Cytochrome P450 (CYP) 1A2 Isoenzym. In in-vitro-Untersuchungen hemmt Bendamustin nicht CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 und CYP 3A4.

#### Elimination

Die mittlere totale Clearance nach 30-minütiger i.v. Infusion von 120 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bei 12 Patienten wurde mit 639,4 ml/Minute errechnet. Ungefähr 20% der verabreichten Dosis wurden im Urin innerhalb von 24 Stunden wieder gefunden. Folgende im Urin ausgeschiedene Anteile wurden gefunden:

Monohydroxy-Bendamustin > Bendamustin > Dihydroxy-Bendamustin > oxidiertes Metabolit > N-desmethyl-Bendamustin. Über die Niere werden hauptsächlich polare Metaboliten ausgeschieden.

#### Funktionsstörung der Leber

Bei Patienten mit 30–70 % Tumorbefall/Metastasierung der Leber und normaler oder leicht verminderter Funktion der Leber (Serum Bilirubin <1,2 mg/dl) ist die Pharmakokinetik von Bendamustin nicht verändert: Es konnte kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion in Bezug auf  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , Verteilungsvolumen und Clearance beobachtet werden.

#### Funktionsstörung der Niere

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min einschließlich dialyseabhängiger Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zu Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion in Bezug auf  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , Verteilungsvolumen und Clearance beobachtet werden.

#### Ältere Patienten

Personen bis zum Alter von 84 Jahren waren in pharmakokinetischen Studien eingeschlossen. Hohes Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Bendamustin nicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in tierexperimentellen Untersuchungen zur akuten, chronischen und subchronischen Toxizität durch Bendamustin hervorgerufenen Symptome entsprechen im Wesentlichen den bei der klinischen Anwendung beobachteten Nebenwirkungen (siehe 4.8).

Zusätzlich wurden in histologischen Untersuchungen bei Hunden makroskopisch sichtbare Mukosahyperämien und Hämorrhagien im Darm gefunden. Mikroskopisch ließen sich starke Veränderungen des lymphatischen Gewebes als Indikator einer Immunsuppression und tubuläre Veränderungen von Niere und Testis, sowie atrophisch nekrotische Veränderungen des Prostataepithels nachweisen.

Tierstudien zeigen weiterhin, dass Bendamustin embryotoxisch und teratogen ist. Bendamustin induziert Chromosomenaberrationen und wirkt in-vivo und in-vitro mutagen. In Langzeituntersuchungen an weiblichen Mäusen wirkt Bendamustin kanzerogen.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften sind die beschriebenen Wirkungen auch beim Menschen nicht auszuschließen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Sonstige Bestandteile

Mannitol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Ribomustin darf nicht mit anderen Substanzen in einer Infusion vermischt werden. Die Trockensubstanz darf nur mit Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit isotonischer Kochsalzlösung weiterverdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Ungeöffnete Durchstechflasche*

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

*Ungeöffnete Durchstechflasche*

Nicht über 25 °C lagern.

*Rekonstituiertes Konzentrat in der Durchstechflasche*

Das Konzentrat sollte sofort weiterverarbeitet werden.

*Verdünnte Lösung zur Infusion*

Die chemische und physikalische Stabilität der Zubereitung nach Zumischen zu der genannten Infusionslösung (Wasser für Injektionszwecke und isotonische Kochsalzlösung) wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur und 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

**Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.**

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Ribomustin (mit 25 mg Bendamustinhydrochlorid):*

26 mL Typ I Braunglas Durchstechflasche mit Gummistopfen und Aluminium Bördelkappe für den Einmalgebrauch.

Originalpackung mit 5 [N1], 10 [N2] und 20 [N3] Durchstechflaschen.

*Ribomustin (mit 100 mg Bendamustinhydrochlorid):*

60 mL Typ I Braunglas Durchstechflasche mit Gummistopfen und Aluminium Bördelkappe für den Einmalgebrauch.

Originalpackung mit 1 [N1] und 5 [N1] Durchstechflaschen.

## 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Bitte die landesüblichen Richtlinien zur Entsorgung von Zytostatika beachten.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

ribosepharm GmbH  
Postfach 80 15 09  
81615 München  
Telefon (0 89) 45450-0  
Telefax (0 89) 45450566  
E-Mail: ribosepharm@ribosepharm.de  
Internet: www.ribosepharm.de

Zulassungsinhaber und Hersteller:  
Astellas Pharma GmbH  
Postfach 80 06 28  
81606 München  
Tel.: (089) 45 44 01  
Fax: (089) 45 44 13 29  
E-Mail: info@de.astellas.com  
Internet: www.astellas.com/de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3000336.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. 07. 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2005

## 11. VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG/ APOTHEKENPFLICHTIG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf