

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bendamustina medac 2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 25 mg di bendamustina cloridrato (come bendamustina cloridrato monoidrato).

Un flaconcino contiene 100 mg di bendamustina cloridrato (come bendamustina cloridrato monoidrato).

1 ml di concentrato contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato quando ricostituito come indicato al paragrafo 6.6.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

Polvere di colore da bianco a biancastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) nei pazienti per i quali la chemioterapia di combinazione con fludarabina non è appropriata.

Linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno presentato progressione durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime contenente rituximab.

Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio II secondo Durie-Salmon con progressione o stadio III) in associazione con prednisone per pazienti di età superiore a 65 anni non idonei al trapianto autologo di cellule staminali e con neuropatia clinica al momento della diagnosi che preclude l'uso di un trattamento a base di talidomide o bortezomib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia per la leucemia linfatica cronica

100 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 4 settimane fino a 6 volte.

Monoterapia per il linfoma non-Hodgkin indolente refrattario a rituximab

120 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 3 settimane per almeno 6 volte.

Mieloma multiplo

120–150 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2, 60 mg/m² di superficie corporea di prednisone per via EV o per os nei giorni da 1 a 4; ogni 4 settimane per almeno 3 volte.

Compromissione epatica

Sulla base dei dati farmacocinetici, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina sierica < 1,2 mg/dl). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina sierica 1,2-3,0 mg/dl) si raccomanda una riduzione della dose del 30 %.

Non ci sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica grave (bilirubina sierica > 3,0 mg/dl) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Sulla base dei dati farmacocinetici, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min. L'esperienza nei pazienti con compromissione renale grave è limitata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di bendamustina cloridrato nei bambini non sono state ancora stabilite. Gli attuali dati disponibili non sono sufficienti per formulare una raccomandazione sulla posologia.

Pazienti anziani

Non esistono evidenze della necessità di aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per infusione endovenosa della durata di 30 - 60 minuti (vedere paragrafo 6.6).

L'infusione deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'uso di agenti chemioterapici.

Un'alterata funzione del midollo osseo è correlata a un'aumentata tossicità ematologica indotta da chemioterapia. Il trattamento non deve essere iniziato se i livelli dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento deve essere interrotto o ritardato in presenza di valori di leucociti e/o piastrine rispettivamente < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l. Il trattamento può proseguire dopo che i valori dei leucociti sono aumentati > 4.000/ μ l e i livelli delle piastrine > 100.000/ μ l.

Il Nadir dei leucociti e delle piastrine si raggiunge dopo 14 - 20 giorni, con rigenerazione dopo 3-5 settimane. Durante gli intervalli liberi dalla terapia si raccomanda un attento monitoraggio della conta ematica (vedere paragrafo 4.4).

In caso di tossicità non ematologica, le riduzioni della dose devono basarsi sul grado peggiore secondo i Criteri Comuni di Tossicità (CTC) osservato nel ciclo precedente. In caso di tossicità di grado 3 secondo i CTC si raccomanda una riduzione della dose del 50 %. In caso di tossicità di grado 4 secondo i CTC si raccomanda l'interruzione del trattamento.

Se un paziente richiede una modifica della dose, la dose ridotta calcolata individualmente deve essere somministrata nei giorni 1 e 2 del rispettivo ciclo di trattamento.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Durante l'allattamento al seno
- Compromissione epatica grave (bilirubina sierica > 3,0 mg/dl)
- Ittero

- Grave soppressione midollare e gravi alterazioni della conta ematica (valori dei leucociti e/o delle piastrine rispettivamente $< 3.000/\mu\text{l}$ o $< 75.000/\mu\text{l}$)
- Intervento di chirurgia maggiore meno di 30 giorni prima dell'inizio del trattamento
- Infezioni, soprattutto con leucopenia
- Vaccinazione contro la febbre gialla

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mielosoppressione

I pazienti trattati con bendamustina cloridrato possono sviluppare mielosoppressione. In caso di mielosoppressione correlata al trattamento, i valori di leucociti, piastrine, emoglobina e neutrofili devono essere monitorati quantomeno su base settimanale. Prima di iniziare il ciclo di terapia successivo, si raccomandano i seguenti parametri: valori dei leucociti e/o delle piastrine rispettivamente $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 100.000/\mu\text{l}$.

Infezioni

Si sono verificate infezioni gravi e fatali con bendamustina cloridrato, incluse infezioni batteriche (sepsi, polmonite) e infezioni opportunistiche come la polmonite da pneumocystis jirovecii (PJP), il virus della Varicella-Zoster (VZV) e il citomegalovirus (CMV). I trattamenti con bendamustina cloridrato possono causare prolungata linfocitopenia ($< 600/\mu\text{l}$) e basse conte ($< 200/\mu\text{l}$) dei linfociti T CD4-positivi (linfociti T-helper) fino a 7 – 9 mesi dopo la fine del trattamento. Linfocitopenia e diminuzione dei linfociti T CD4-positivi sono più marcate quando bendamustina è in combinazione con rituximab. Pazienti con linfopenia e basse conte di linfociti T CD4-positivi dopo il trattamento con bendamustina cloridrato sono più suscettibili alle infezioni (opportunistiche). In caso di bassa conta dei linfociti T CD4-positivi ($< 200/\mu\text{l}$) deve essere considerata la profilassi per la polmonite da pneumocystis jirovecii (PJP). Tutti i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori durante l'intero trattamento. I pazienti devono essere informati di segnalare tempestivamente nuovi segni di infezione, compresa la febbre o sintomi respiratori. L'interruzione del trattamento con bendamustina dovrebbe essere tenuto in considerazione se ci dovessero essere segni di infezioni (opportunistiche).

Riattivazione dell'epatite B

La riattivazione dell'epatite B nei pazienti che sono portatori cronici di questo virus si è verificata dopo che questi pazienti hanno ricevuto bendamustina cloridrato. Alcuni casi hanno portato a insufficienza epatica acuta o un esito fatale. I pazienti devono essere testati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con bendamustina cloridrato. Gli esperti delle malattie epatiche e del trattamento dell'epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (inclusi quelli con malattia in fase attiva) e per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV durante il trattamento. I portatori di HBV, che richiedono un trattamento con bendamustina cloridrato devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi dell'infezione da HBV attiva per tutto il corso della terapia e per alcuni mesi dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni cutanee

È stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso rash, gravi reazioni cutanee ed esantema bolloso. Casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), alcuni di questi fatali, sono stati riportati con l'uso di bendamustina cloridrato. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di queste reazioni da parte del proprio medico ed essere avvisati di consultare immediatamente il medico se sviluppano questi sintomi. Alcuni eventi si sono verificati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti antitumorali, per questo motivo è incerta la precisa correlazione. Quando insorgono reazioni cutanee, queste possono progredire e aumentare di gravità con ulteriori trattamenti. In caso di reazioni cutanee progressive, Bendamustina medac deve essere sospesa o interrotta. Per reazioni cutanee gravi dove si sospetta una relazione con bendamustina cloridrato il trattamento deve essere interrotto.

Disturbi cardiaci

Durante il trattamento con bendamustina cloridrato, deve essere strettamente monitorata la concentrazione di potassio nel sangue dei pazienti con disturbi cardiaci, devono essere somministrati integratori di potassio in presenza di valori di $K^+ < 3,5$ mEq/l e vanno eseguite registrazioni ECG.

Durante il trattamento con bendamustina cloridrato si sono verificati eventi di infarto del miocardio e insufficienza cardiaca con esito fatale. I pazienti con una storia pregressa o concomitante di malattie cardiache devono essere strettamente monitorati.

Nausea, vomito

Per il trattamento sintomatico di nausea e vomito è possibile somministrare un antiemetico.

Sindrome da lisi tumorale

Nell'ambito di studi clinici, il trattamento con bendamustina cloridrato è stato associato a sindrome da lisi tumorale (TLS). Questo disturbo insorge generalmente entro 48 ore dalla prima dose di bendamustina cloridrato e, in assenza di interventi, può condurre a insufficienza renale acuta e morte. Misure preventive come una adeguata idratazione, lo stretto monitoraggio degli esami ematochimici, in particolare potassiemia ed uricemia, e l'uso di farmaci ipouricemici (allopurinolo e rasburicase) dovrebbe essere considerato prima di iniziare la terapia. Quando bendamustina e allopurinolo vengono somministrati in concomitanza, sono stati segnalati alcuni casi di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

Anafilassi

Negli studi clinici si sono verificate comunemente reazioni all'infusione di bendamustina cloridrato. I sintomi sono generalmente lievi e includono febbre, brividi, prurito ed eruzione cutanea. In rari casi si sono verificate reazioni anafilattiche e anafilattoidi serie. Dopo il primo ciclo di terapia occorre chiedere ai pazienti se abbiano avuto sintomi indicativi di reazioni da infusione. Per i pazienti che in precedenza hanno manifestato reazioni da infusione occorre prendere in considerazione nei cicli successivi misure per la prevenzione di reazioni gravi, inclusi antistaminici, antipiretici e corticosteroidi.

In genere, i pazienti che hanno manifestato reazioni di tipo allergico di grado 3 o superiore non sono stati ritrattati.

Contracezione

Bendamustina cloridrato è teratogena e mutagena.

Durante il trattamento le donne non devono intraprendere una gravidanza. I pazienti di sesso maschile non devono concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua conclusione e prima del trattamento con bendamustina cloridrato devono richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile.

Stravasò

Un'iniezione extravasale deve essere interrotta immediatamente. L'ago deve essere rimosso dopo una breve aspirazione, quindi l'area tissutale interessata deve essere raffreddata e il braccio sollevato.

Trattamenti aggiuntivi, come l'uso di corticosteroidi, non apportano evidenti benefici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non stati effettuati studi d'interazione *in vivo*.

Quando Bendamustina medac è somministrata in combinazione con agenti mielosoppressori, l'effetto sul midollo osseo di Bendamustina medac e/o dei medicinali co-somministrati potrebbe essere potenziato. Qualsiasi trattamento che riduca lo stato funzionale del paziente o che peggiori la funzione midollare può aumentare la tossicità di Bendamustina medac.

L'associazione di Bendamustina medac con ciclosporina o tacrolimus può produrre un'immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

In seguito a vaccinazione con virus vivi i citostatici possono ridurre la formazione di anticorpi e aumentare il rischio di infezioni con esito fatale. Il rischio aumenta nei soggetti già immunodepressi dalla malattia preesistente.

Il metabolismo di bendamustina coinvolge l'isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, esiste un potenziale di interazione con gli inibitori del CYP1A2 come fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir e cimetidina.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono dati insufficienti sull'uso di Bendamustina medac in gravidanza. In studi non clinici bendamustina cloridrato è risultata letale per l'embrione/il feto, teratogena e genotossica (vedere paragrafo 5.3). Bendamustina medac non deve essere usata in gravidanza, salvo in caso di chiara necessità. La madre deve essere informata del rischio per il feto. Se il trattamento con Bendamustina medac è assolutamente necessario durante la gravidanza o in caso di gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il nascituro e deve essere monitorata attentamente. Occorre prendere in considerazione la possibilità di una consulenza genetica.

Fertilità

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci sia prima sia durante la terapia con Bendamustina medac.

Agli uomini in trattamento con Bendamustina medac si raccomanda di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Prima del trattamento occorre fornire una consulenza sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Bendamustina medac.

Allattamento

Non è noto se bendamustina sia escreta nel latte materno, pertanto Bendamustina medac è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Bendamustina medac.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bendamustina cloridrato compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con bendamustina cloridrato sono stati segnalati casi di atassia, neuropatia periferica e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sapere che, qualora manifestino tali sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse a bendamustina cloridrato sono reazioni avverse ematologiche (leucopenia, trombocitopenia), tossicità dermatologica (reazioni allergiche), sintomi costituzionali (febbre), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella seguente riflette i dati ottenuti con bendamustina cloridrato.

Classificazioni e per sistemi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100,	Non comune	Raro (≥ 1/10.000,	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la
--------------------------------------	------------------------------	-------------------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	---------------------

e organi secondo MedDRA		< 1/10)	(≥ 1/1.000, < 1/100)	< 1/1.000)		frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	Infezione NOS, incluso infezioni opportunistiche (per esempio Herpes zoster, citomegalovirus, epatite B)		Polmonite da Pneumocystis jirovecii	Sepsi	Polmonite primaria atipica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome da lisi tumorale	Sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia NOS, trombocitopenia, linfopenia	Emorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insufficienza midollare	Emolisi	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità NOS		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide	Shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insonnia, capogiro		Sonnolenza, afonia	Disgeusia, parestesia, neuropatia sensitiva periferica, sindrome anticolinergica, disturbi neurologici atassia, encefalite	
Patologie cardiache		Disfunzione cardiaca, come palpitazioni, angina pectoris, aritmia	Versamento pericardico, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca		Tachicardia	Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione		Insufficienza circolatoria acuta	Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Disfunzione polmonare			Fibrosi polmonare	Polmonite, emorragia alveolare polmonare

Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, stipsi, stomatite			Esofagite emorragica, emorragia gastrointestinale	
Patologie epatobiliari						Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, patologie della cute NOS, orticaria		Eritema, dermatite, prurito, rash maculopapulosa, iperidrosi		Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*
Patologie renali e urinarie						Insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea			Infertilità	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione della mucosa, affaticamento, piressia	Dolore, brividi, disidratazione, anoressia			Insufficienza multiorgano	
Esami diagnostici	Riduzione dell'emoglobina, aumento della creatinina, aumento dell'urea	Aumento di AST, aumento di ALT, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina, ipokaliemia				

NOS = non altrimenti specificato
 (* = terapia di associazione con rituximab)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Vi sono state segnalazioni isolate di necrosi in seguito a somministrazione extravascolare accidentale, sindrome da lisi tumorale e anafilassi.

Il rischio di sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta aumenta nei pazienti trattati con agenti alchilanti (inclusa la bendamustina). Il tumore maligno secondario può svilupparsi molti anni dopo l'interruzione della chemioterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

A seguito di un'infusione di 30 minuti di bendamustina cloridrato una volta ogni 3 settimane, la dose massima tollerata (MTD) è risultata pari a 280 mg/m². Si sono manifestati eventi cardiaci di grado 2 secondo i CTC, compatibili con alterazioni ischemiche all'ECG, che sono stati considerati dose limitanti.

In un studio successivo con un'infusione di 30 minuti di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2 a intervalli di 3 settimane, la MTD è risultata pari a 180 mg/m². La tossicità dose limitante è stata la trombocitopenia di grado 4. Con questo schema terapeutico la tossicità cardiaca non è risultata dose limitante.

Contromisure

Non esiste un antidoto specifico. Come contromisure efficaci nel controllo degli effetti collaterali ematologici possono essere effettuati il trapianto di midollo osseo e trasfusioni (piastrine, eritrociti concentrati) oppure possono essere somministrati fattori di crescita ematologici.

Bendamustina cloridrato e i suoi metaboliti sono dializzabili in misura ridotta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, agenti alchilanti, codice ATC: L01AA09

Bendamustina cloridrato è un agente alchilante antitumorale con attività peculiare. L'effetto antineoplastico e citocida di bendamustina cloridrato si basa fondamentalmente sul cross-linking per alchilazione della singola e della doppia elica del DNA. Di conseguenza, le funzioni di matrice, sintesi e riparazione del DNA sono compromesse. L'effetto antitumorale di bendamustina cloridrato è stato dimostrato in numerosi studi in vitro su differenti linee cellulari di tumore nell'uomo (cancro mammario, cancro polmonare a piccole cellule e non a piccole cellule, cancro dell'ovaio e differenti tipi di leucemia) e in studi in vivo in differenti modelli sperimentali di tumore nei topi, nei ratti e nell'uomo (melanoma, cancro mammario, sarcoma, linfoma, leucemia e cancro polmonare a piccole cellule).

Bendamustina cloridrato ha mostrato un profilo di attività in linee cellulari tumorali umane differente da quello di altri agenti alchilanti. Il principio attivo ha presentato una minima o nulla resistenza crociata nelle linee cellulari tumorali umane con differenti meccanismi di resistenza dovuti almeno in parte a un'interazione comparativamente persistente sul DNA. Inoltre, studi clinici hanno rivelato l'assenza di una resistenza crociata completa di bendamustina con le antracicline, gli agenti alchilanti o rituximab. Tuttavia, il numero dei pazienti valutati è esiguo.

Leucemia linfatica cronica

L'indicazione per l'uso nella leucemia linfatica cronica è supportata da un unico studio in aperto che ha confrontato bendamustina con clorambucile. In questo studio multicentrico, prospettico, randomizzato sono stati inclusi 319 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica stadio Binet B o C non precedentemente trattati, che necessitavano di terapia. La terapia di prima linea con bendamustina cloridrato 100 mg/m² per via EV somministrata nei giorni 1 e 2 (BEN) è stata confrontata con clorambucile 0,8 mg/kg somministrato nei giorni 1 e 15 (CLB) per 6 cicli di trattamento in entrambi i bracci. I pazienti hanno ricevuto allopurinolo per prevenire la sindrome da lisi tumorale.

I pazienti trattati con BEN hanno presentato una durata mediana della sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con CLB (21,5 vs. 8,3 mesi, $p < 0,0001$ all'ultimo follow-up). La sopravvivenza globale non è risultata differente in maniera statisticamente significativa (mediana non raggiunta). La durata mediana della remissione è stata di 19 mesi con BEN e di 6 mesi con CLB ($p < 0,0001$). La valutazione di sicurezza in entrambi i bracci di trattamento non ha evidenziato effetti indesiderati imprevisti per tipo e frequenza. La dose di BEN è stata ridotta nel 34 % dei pazienti. Il trattamento con BEN è stato interrotto nel 3,9 % dei pazienti a causa di reazioni allergiche.

Linfoma non-Hodgkin indolente

L'indicazione per l'uso nel linfoma non-Hodgkin indolente si è basata su due studi non controllati di fase 2. Nello studio *pivotal*, multicentrico, prospettico, in aperto, 100 pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B indolente refrattario a rituximab in monoterapia o in terapia combinata sono stati trattati con BEN in monoterapia. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 cicli precedenti di chemioterapia o di terapia biologica. Il numero mediano di precedenti cicli con rituximab era 2. I pazienti erano risultati non responder o avevano mostrato una progressione entro 6 mesi dalla conclusione del trattamento con rituximab. La dose di BEN, 120 mg/m² per via EV nei giorni 1 e 2, era prevista per almeno 6 cicli. La durata del trattamento dipendeva dalla risposta (6 cicli di trattamento previsti). Il tasso di risposta globale, pari al 75 %, era costituito al 17 % dalla risposta completa (CR e CRu) e al 58 % dalla risposta parziale, come valutato da un comitato di revisione indipendente. La durata mediana della remissione è stata di 40 settimane. La terapia con BEN è risultata generalmente ben tollerata quando somministrata a questa dose e secondo questo schema. L'indicazione è inoltre supportata da un altro studio multicentrico, prospettico, in aperto, su 77 pazienti. La popolazione dei pazienti era più eterogenea e comprendeva linfomi non-Hodgkin a cellule B indolenti o trasformati refrattari a rituximab in monoterapia o in associazione. I pazienti erano risultati non responder o avevano mostrato progressione entro 6 mesi o avevano avuto una reazione sfavorevole al precedente trattamento con rituximab. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 cicli precedenti di chemioterapia o di terapia biologica. Il numero mediano di precedenti cicli con rituximab era 2. Il tasso di risposta globale era del 76 %, con una durata mediana della risposta di 5 mesi (29 settimane [IC al 95 % 22,1, 43,1]).

Mieloma multiplo

In uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, condotto su 131 pazienti con mieloma multiplo in stadio avanzato (stadio II secondo Durie-Salmon con progressione o stadio III) la terapia di prima linea a base di bendamustina cloridrato in associazione con prednisone (BP) è stata confrontata con il trattamento a base di melfalan e prednisone (MP). Bendamustina cloridrato è stata somministrata alla dose di 150 mg/m² EV nei giorni 1 e 2, melfalan alla dose di 15 mg/m² EV al giorno 1, ciascuno in associazione con prednisone. La durata del trattamento dipendeva dalla risposta ed è risultata pari in media a 6,8 cicli nel gruppo BP e a 8,7 cicli nel gruppo MP.

I pazienti trattati con BP hanno presentato una durata mediana della sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con MP (15 mesi [IC al 95 % 12-21] vs. 12 mesi [IC al 95 % 10-14], $p=0,0566$). Il tempo mediano del fallimento al trattamento è stato di 14 mesi con BP e di 9 mesi con MP. La durata della remissione è stata di 18 mesi con BP e di 12 mesi con MP. La differenza nella sopravvivenza globale non è risultata significativa (35 mesi con BP vs. 33 mesi con MP). La tollerabilità in entrambi i gruppi di trattamento è risultata in linea con il profilo di sicurezza noto dei rispettivi medicinali, con una riduzione della dose significativamente maggiore nel gruppo trattato con BP.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

L'emivita di eliminazione $t_{1/2\beta}$ a seguito della somministrazione a 12 soggetti di 120 mg/m² di superficie corporea in un'infusione EV di 30 minuti è risultata pari a 28,2 minuti.

Dopo 30 minuti di infusione EV il volume centrale di distribuzione è risultato pari a 19,3 l. In condizioni di stato stazionario, il volume di distribuzione a seguito di un'iniezione in bolo EV è risultato pari a 15,8 – 20,5 l.

Oltre il 95 % della sostanza è legato alle proteine plasmatiche (principalmente albumina).

Biotrasformazione

Una delle principali vie di clearance di bendamustina è l'idrolisi a monoidrossi- e diidrossi-bendamustina. La formazione di N-desmetil-bendamustina e gamma-idrossi-bendamustina attraverso il metabolismo epatico coinvolge l'isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Un'altra importante via metabolica di bendamustina è la coniugazione con il glutatione.

In vitro, bendamustina non inibisce il CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o il CYP 3A4.

Eliminazione

La clearance totale media dopo la somministrazione a 12 soggetti di un'infusione EV di 120 mg/m² di superficie corporea nell'arco di 30 minuti è risultata pari a 639,4 ml/minuto. Il 20 % circa della dose somministrata è stato recuperato nelle urine entro 24 ore. Le quantità escrete nelle urine sono state nell'ordine monoidrossi-bendamustina > bendamustina > diidrossi-bendamustina > metabolita ossidato > N-desmetil bendamustina. Nella bile vengono eliminati principalmente i metaboliti polari.

Compromissione epatica

In pazienti oncologici con interessamento epatico del 30 - 70 % e compromissione epatica lieve (bilirubina sierica <1,2 mg/dl) il comportamento farmacocinetico non è cambiato. Non sono emerse differenze significative rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale ed epatica in termini di C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volume di distribuzione e clearance. AUC e clearance corporea totale di bendamustina correlano in maniera inversa con la bilirubina sierica.

Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min, inclusi i pazienti dipendenti da dialisi, non sono emerse differenze significative rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale ed epatica in termini di C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volume di distribuzione e clearance.

Pazienti anziani

Negli studi di farmacocinetica sono stati inclusi pazienti fino a 84 anni di età. L'età avanzata non influenza la farmacocinetica di bendamustina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono state le seguenti:

Esami istologici su cani hanno evidenziato iperemia macroscopica visibile della mucosa ed emorragia nel tratto gastrointestinale. Esami microscopici hanno evidenziato alterazioni estese del tessuto linfatico indicative di immunosoppressione e modificazioni tubulari dei reni e dei testicoli nonché alterazioni atrofiche, necrotiche dell'epitelio prostatico.

Studi sugli animali hanno dimostrato che bendamustina è embriotossica e teratogena.

Bendamustina induce aberrazioni cromosomiche ed è mutagena in vivo e in vitro. Negli studi a lungo termine condotti su femmine di topo bendamustina è risultata cancerogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione per infusione

Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3,5 ore a 25°C/60 % UR e 2 giorni alla temperatura di 2 - 8°C in sacche di polietilene.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore alla temperatura di 2 - 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (ecc.) non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I, di colore ambrato, da 25 ml con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip-top in alluminio.

Flaconcino di vetro di tipo I, di colore ambrato, da 50 ml con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip-top in alluminio.

I flaconcini da 25 ml contengono 25 mg di bendamustina cloridrato e vengono forniti in scatole di cartone da 1, 5 e 10 unità.

I flaconcini da 50 ml contengono 100 mg di bendamustina cloridrato e vengono forniti in scatole di cartone da 1 e 5 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nella manipolazione di bendamustina cloridrato occorre evitare l'inalazione del prodotto, il contatto con la pelle o il contatto con le membrane mucose (indossare guanti ed abiti di protezione!) Le parti del corpo contaminate devono essere sciacquate accuratamente con acqua e sapone, gli occhi devono essere sciacquati con soluzione fisiologica salina. Se possibile, si raccomanda di lavorare su speciali banchi da lavoro di sicurezza (flusso laminare) con foglio assorbente monouso, impermeabile ai liquidi. Il personale in gravidanza non deve manipolare agenti citostatici.

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita con soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) e quindi somministrata mediante infusione endovenosa utilizzando una tecnica asettica.

1. Ricostituzione

La polvere deve essere ricostituita immediatamente dopo l'apertura del flaconcino.

Ricostituire ogni flaconcino di Bendamustina medac contenente 25 mg di bendamustina cloridrato in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili agitando il flaconcino.

Ricostituire ogni flaconcino di Bendamustina medac contenente 100 mg di bendamustina cloridrato in 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili agitando il flaconcino.

Il concentrato ricostituito contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato per ml e si presenta come una soluzione limpida e incolore.

2. Diluizione

Non appena ottenuta una soluzione limpida (generalmente dopo 5–10 minuti), diluire immediatamente la dose totale raccomandata di Bendamustina medac con la soluzione di NaCl allo 0,9 % per ottenere un volume finale di circa 500 ml.

Bendamustina medac deve essere diluita con la soluzione di NaCl allo 0,9 %. Non usare altre soluzioni iniettabili.

3. Somministrazione

La soluzione è somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 - 60 min.

I flaconcini sono esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044333019 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 mg

044333021 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 25 mg

044333033 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 25 mg

044333045 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 mg

044333058 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 100 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco