

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 25 mg di bendamustina cloridrato.

Un flaconcino contiene 100 mg di bendamustina cloridrato.

1 ml di concentrato contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato quando viene ricostituito in accordo 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 liofilizzata o compattata da bianca a biancastra.

pH: 2,5-3,5

Osmolalità: 200-320 mOsmol/Kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in quei pazienti per i quali non è appropriata una chemioterapia contenente fludarabina.

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

Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie - Salmon II con progressione o stadio III) in associazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.

#### 4.2 Posologia e 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.

La riduzione della funzione midollare è correlata all'aumento della tossicità ematologica indotta dai chemioterapici. Il trattamento non deve essere iniziato se i valori dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente a  $< 3.000/\mu\text{l}$  o  $< 75.000/\mu\text{l}$  (vedere paragrafo 4.3).

Monoterapia per leucemia linfatica cronica.

100 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 4 settimane.

Monoterapia per Linfoma non-Hodgkin indolente refrattario al rituximab.

120 mg/ m<sup>2</sup> di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 3 settimane.

#### Mieloma multiplo

120 - 150 mg/ m<sup>2</sup> di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2, 60 mg/ m<sup>2</sup>

per superficie corporea di prednisone e.v. o per os nei giorni da 1 a 4; ogni 4 settimane.

Il trattamento deve essere interrotto o ritardato se i valori dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente a < 3.000/μl o < 75.000/μl. Il trattamento può essere continuato dopo che i valori dei leucociti sono aumentati a >4.000/μl e quelli delle piastrine a >100.000/ μl.

Il valore minimo (nadir) di leucociti e piastrine è raggiunto dopo 14-20 giorni, con rigenerazione dopo 3-5 settimane. Si raccomanda un rigoroso monitoraggio della conta ematica durante gli intervalli liberi dalla terapia (vedere paragrafo 4.4).

In caso di tossicità non ematologica le riduzioni di dose devono essere basate sul grado peggiore secondo i Criteri Comuni di Tossicità (CTC) osservato nel ciclo precedente. Una riduzione del 50% della dose è raccomandata in caso di CTC di grado 3. Si raccomanda l'interruzione del trattamento in caso di CTC di grado 4.

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

#### *Compromissione epatica*

Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina sierica <1,2 mg/dl). Si raccomanda una riduzione della dose del 30% nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina sierica 1,2 - 3,0 mg/dl).

Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina sierica > 3,0 mg/dl) (vedere paragrafo 4.3)

#### *Compromissione renale*

Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza relativa a pazienti con compromissione renale severa è limitata.

#### *Pazienti pediatrici*

Non ci sono esperienze su bambini e adolescenti trattati con bendamustina.

#### *Pazienti anziani*

Non ci sono evidenze che siano necessari aggiustamenti di dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

#### Durante l'allattamento

Compromissione epatica severa (bilirubina sierica >3,0 mg/dl).

Ittero.

Grave soppressione midollare e gravi alterazioni della conta ematica (valori di leucociti e/o di piastrine scesi rispettivamente a  $<3.000/\mu\text{l}$  o  $<75.000/\mu\text{l}$ ).  
Interventi di chirurgia maggiore entro 30 giorni prima dell'inizio del trattamento.  
Infezioni, soprattutto quando comportano leucocitopenia.  
Vaccinazione contro la febbre gialla.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Anafilassi*

Negli studi clinici si sono verificate comunemente reazioni infusionali alla 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 severe. I pazienti devono essere interrogati in merito a sintomi indicativi di reazioni infusionali dopo il primo ciclo di terapia. Si devono prendere in considerazione misure per prevenire reazioni severe, inclusi gli antistaminici, gli antipiretici e i corticosteroidi nei cicli successivi nei pazienti che hanno in precedenza manifestato reazioni infusionali.

Pazienti che hanno manifestato reazioni di tipo allergico di grado 3 o maggiore, solitamente non sono stati ritrattati.

##### *Mielosoppressione*

I pazienti trattati con bendamustina cloridrato possono manifestare mielosoppressione. In caso di mielosoppressione dovuta al trattamento, leucociti, piastrine, emoglobina e neutrofili devono essere controllati almeno settimanalmente. Prima di iniziare il ciclo di terapia, sono raccomandati i seguenti parametri: valori di leucociti e/o di 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 opportunistiche come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP), il virus della varicella zoster (VZV) e il citomegalovirus (CMV). I pazienti con neutropenia e/o linfopenia dopo trattamento con bendamustina cloridrato sono più sensibili alle infezioni.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi respiratori durante il trattamento. I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente nuovi segni di infezione, inclusa febbre o sintomi respiratori.

##### *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 di epatite B devono essere consultati prima che il trattamento venga iniziato in pazienti con sierologia positiva per l'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 di 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*

E' stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso rush, reazioni tossiche cutanee ed esantema bolloso. Casi di sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), alcuni dei quali fatali, sono stati riportati con l'uso di bendamustina cloridrato. Alcuni eventi si sono manifestati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti anticancerogeni e per questo motivo è incerta la precisa correlazione. Quando insorgono reazioni cutanee, queste possono progredire e aumentare di gravità con ulteriori trattamenti. Se le reazioni cutanee peggiorano, la somministrazione di Bendamustina Kabi va interrotta o sospesa. Per reazioni cutanee gravi dove si sospetta una relazione con bendamustina cloridrato, il trattamento deve essere sospeso.

#### *Pazienti con disturbi cardiaci*

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

#### *Nausea, vomito*

Può essere somministrato un antiemetico per il trattamento sintomatico di nausea e vomito.

#### *Sindrome da lisi tumorale*

Nel corso delle sperimentazioni cliniche è stata riportata sindrome da lisi tumorale (TLS) associata al trattamento con bendamustina. La sindrome da lisi tumorale insorge generalmente entro le 48 ore dalla prima dose di bendamustina e, senza interventi, può condurre ad 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.

#### *Contraccezione*

Bendamustina cloridrato è teratogena e mutagena.

Durante il trattamento le donne non dovrebbero iniziare una gravidanza. I pazienti maschi non devono concepire un figlio durante e nei 6 mesi successivi al trattamento. Devono essere informati in merito alla conservazione dello sperma prima del trattamento con bendamustina cloridrato, a causa di possibile infertilità irreversibile.

#### *Stravasato*

Una iniezione extravasale deve essere interrotta immediatamente. L'ago deve essere rimosso dopo una breve aspirazione. Dopo ciò, l'area tissutale coinvolta dallo stravasato deve essere raffreddata e il braccio sollevato. Trattamenti supplementari, come l'uso di corticosteroidi, non sono di chiaro beneficio.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi d'interazione *in vivo*.

Quando bendamustina è somministrato in associazione con agenti mielosoppressori, l'effetto sul midollo osseo di bendamustina e/o dei co-medicamenti può venire potenziato. Qualunque trattamento che riduca lo stato funzionale del paziente o che peggiori la funzione midollare può aumentare la tossicità di bendamustina.

L'associazione di bendamustina con ciclosporina o tacrolimus può produrre una eccessiva immunosoppressione, con rischio di linfoproliferazione.

I citostatici possono ridurre la formazione di anticorpi dopo vaccinazione con virus vivo, ed aumentare il rischio di infezioni ad esito fatale. Il rischio è aumentato nei soggetti che sono già immunodepressi a causa della loro malattia di base.

Il metabolismo di bendamustina coinvolge il citocromo P450(CYP) isoenzima 1A2 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto esiste la possibilità di interazione con gli inibitori CYP 1A2, quali fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir e cimetidina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione/fertilità

Le donne in età fertile devono usare metodi di contraccezione efficaci sia prima che durante la terapia con Bendamustina Kabi.

Agli uomini in trattamento con Bendamustina Kabi si raccomanda di non concepire figli durante e sino a sei mesi dopo la cessazione del trattamento. Devono essere informati in merito alla conservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con bendamustina.

#### Gravidanza

I dati sull'uso di bendamustina cloridrato nelle donne in gravidanza sono insufficienti. In studi non clinici, bendamustina cloridrato è risultata embrio-fetoletale, teratogena e genotossica (vedere paragrafo 5.3). Durante la gravidanza Bendamustina Kabi non deve essere usato, se non strettamente necessario. La madre deve essere informata sui rischi per il feto. Se il trattamento con Bendamustina Kabi è assolutamente necessario durante la gravidanza o se la gravidanza si verifica durante il trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il nascituro e deve essere monitorata attentamente. Si deve considerare la possibilità di una consulenza genetica.

#### Allattamento

Non è noto se bendamustina sia escreta nel latte materno, perciò bendamustina è controindicato durante il periodo di allattamento (vedere paragrafo 4.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Bendamustina Kabi.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso dei macchinari.

Tuttavia, sono state segnalate atassia, neuropatia periferica e sonnolenza durante il trattamento con bendamustina cloridrato (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere avvisati che, nel caso in cui manifestino tali sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli ed utilizzare macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

La tabella seguente riflette i dati ottenuti con bendamustina cloridrato.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni	Infezioni NOS* Infezioni opportunisti che (incluso Herpes Zoster, citomegalov		Polmonite da Pneumocystis jirovecii	Sepsi	Polmonite atipica primaria	

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
	irus, epatite B)					
Tumori benigni, maligni		Sindrome da lisi tumorale	Sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia NOS*, trombocitopenia	Emorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insufficienza midollare	Emolisi	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità NOS*		Reazione anafilattica, reazione anafilattoidi	Shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Insonnia, vertigini		Sonnolenza, afonia	Disgeusia, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, sindrome anticolinergica, disordini neurologici, atassia, encefalite	
Patologie cardiache		Disfunzione cardiaca, come palpitazioni, angina pectoris, aritmia	Versamento pericardico,		Tachicardia,	Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione		Insufficienza circolatoria acuta	Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e		Disfunzione polmonare			Fibrosi polmonare	

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b>Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
mediastiniche						
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito	Diarrea, Costipazione, Stomatite			Esofagite emorragica, emorragia gastrointestinale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, patologie della cute NOS*		Eritema, dermatite, prurito, eruzione maculo-papulosa, iperidrosi		Sindrome di Stevens - Johnson Necrolisi epidemica tossica (TEN)
Patologie renali e urinarie						Insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea			Infertilità	
Patologie epatobiliari						Insufficienza epatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione alle mucose, affaticamento, piressia	Dolore, brividi, disidratazione, anoressia			Insufficienza multi-organo	
Esami diagnostici	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione della creatinina, aumento dell'urea	Aumento AST, aumento ALT, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina, ipokaliemia				

NOS = non altrimenti specificato

## **Descrizione di una selezione di reazioni avverse**

Il rapporto CD4/CD8 può essere ridotto. E' stata osservata una riduzione della conta dei linfociti. Nei pazienti immuno-soppressi potrebbe aumentare il rischio di infezione (es. con herpes zoster, CMV, PJP).

Ci sono stati casi isolati di necrosi dopo somministrazione accidentale extra-vascolare, sindrome da lisi tumorale e anafilassi.

Il rischio della 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

Dopo una somministrazione di 30 minuti di infusione di bendamustina una volta ogni 3 settimane, la dose massima tollerata (MTD) è stata 280 mg/m<sup>2</sup>. Sono insorti eventi cardiaci CTC grado 2 compatibili con modificazioni ischemiche dell'ECG, e che sono stati considerati "dose limitanti".

In uno studio successivo con infusione di bendamustina di 30 minuti nei giorni 1 e 2 ogni 3 settimane, la MTD è stata 180 mg/m<sup>2</sup>. La tossicità "dose limitante" è stata rappresentata da piastrinopenia di grado 4. Con questo schema, la tossicità cardiaca non è stata di tipo "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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: agenti antineoplastici, agenti alchilanti, codice ATC: L01AA09.

Bendamustina cloridrato è un agente alchilante antitumorale con peculiare attività. L'azione antineoplastica e citocida della bendamustina cloridrato si basa fundamentalmente su un cross-linking per alchilazione sul DNA a singola e doppia elica. Di conseguenza, le funzioni di matrice, sintesi e riparazione del DNA sono compromesse. L'azione antitumorale della bendamustina cloridrato è stata dimostrata in numerosi studi *in vitro* condotti su differenti linee cellulari di tumori umani (cancro della mammella, cancro polmonare a piccole cellule e non a piccole cellule, carcinoma dell'ovaio e differenti leucemie) e studi *in vivo* in differenti modelli sperimentali di tumore con tumori

del topo, ratto e di origine umana (melanoma, cancro della mammella, sarcoma, linfoma, leucemia e cancro polmonare a piccole cellule).

Bendamustina cloridrato ha mostrato un profilo di attività in linee di cellule tumorali umane differente da quello di altri agenti alchilanti. Il principio attivo ha rivelato una molto bassa o nulla resistenza crociata nelle linee cellulari di tumori umani con differenti meccanismi di resistenza, almeno in parte legati ad una interazione comparativamente persistente sul DNA. E' stato inoltre dimostrato in studi clinici che non sussiste una completa resistenza crociata della bendamustina con antracicline, agenti alchilanti o rituximab. Tuttavia il numero di pazienti valutati è esiguo.

#### *Leucemia linfatica cronica*

L'indicazione per l'impiego nella leucemia linfatica cronica è supportata da un solo studio in aperto, che ha confrontato bendamustina con clorambucil. In questo studio prospettico, multicentrico, randomizzato sono stati inclusi 319 pazienti non precedentemente trattati con leucemia linfatica cronica stadio Binet B o C. Il trattamento di prima linea con bendamustina cloridrato 100 mg/m<sup>2</sup> e.v. nei giorni 1 e 2 (BEN) è stato confrontato con clorambucil 0,8 mg/kg nei giorni 1 e 15 (CLB), per 6 cicli in entrambi i gruppi di trattamento. Ai pazienti è stato somministrato allopurinolo al fine di prevenire la sindrome da lisi tumorale.

I pazienti con BEN hanno mostrato una sopravvivenza mediana libera da progressione significativamente più lunga rispetto a pazienti trattati con CLB (21,5 mesi versus 8,3 mesi,  $p < 0,0001$  nell'ultimo follow-up). La sopravvivenza complessiva non ha mostrato una differenza statisticamente significativa (mediana non raggiunta). La durata mediana della remissione è stata 19 mesi con BEN, e 6 mesi con CLB ( $p < 0,0001$ ). La valutazione della sicurezza in entrambi i gruppi trattati non ha mostrato effetti indesiderati inaspettati per tipologia e frequenza. Il dosaggio di BEN è stato ridotto nel 34% dei pazienti. Il trattamento con BEN è stato interrotto nel 3,9% dei pazienti a seguito di reazioni allergiche.

#### *Linfoma non-Hodgkin indolente*

L'indicazione nel linfoma non-Hodgkin indolente si basa su due studi non controllati di fase II. Nel principale studio prospettico multicentrico in aperto, 100 pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente a cellule B refrattario a rituximab in monoterapia o in associazione, sono stati trattati con BEN in monoterapia. I pazienti avevano ricevuto mediamente 3 cicli preliminari di chemioterapia o terapia biologica. Il numero mediano di cicli precedenti contenenti rituximab era 2. I pazienti non avevano risposta o erano progrediti entro 6 mesi dal trattamento con rituximab. Il dosaggio di BEN è stato 120 mg/m<sup>2</sup> e.v. nei giorni 1 e 2, pianificato per almeno 6 cicli. La durata del trattamento era legata alla risposta (6 cicli pianificati). Il tasso complessivo della risposta è stato del 75% includendo il 17% di risposte complete (CR e CRu) ed il 58% di risposte parziali, come valutato da un comitato revisore indipendente. La durata mediana della remissione è stata 40 settimane. BEN è stata generalmente ben tollerata quando somministrata secondo questi dosaggi e schemi di terapia.

L'indicazione è inoltre supportata da un altro studio prospettico multicentrico in aperto su 77 pazienti. La popolazione dei pazienti era più eterogenea e comprendeva linfomi non-Hodgkin indolenti o trasformati a cellule B refrattari a rituximab in monoterapia o in associazione. I pazienti non avevano risposta o erano progrediti entro i 6 mesi dal trattamento, o avevano avuto una reazione sfavorevole con il precedente trattamento con rituximab. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 precedenti cicli di chemioterapia o di terapia biologica. Il numero mediano dei precedenti cicli di terapia con rituximab era 2. Il tasso complessivo di risposta è stato del 76%, con una durata mediana di risposta di 5 mesi (29 settimane [95% IC 22,1- 43,1]).

#### *Mieloma multiplo*

In uno studio clinico prospettico multicentrico randomizzato in aperto, sono stati inclusi 131 pazienti con mieloma multiplo in fase avanzata (Durie-Salmon stadio II in progressione, o stadio III). La terapia di prima linea con bendamustina cloridrato associata

a prednisone (BP) è stata confrontata ad un trattamento con melphalan e prednisone (MP). Né l'eleggibilità a trapianto, né la presenza di specifiche co-morbilità hanno influenzato l'inclusione dei pazienti nello studio. Il dosaggio usato è stato bendamustina cloridrato 150 mg/m<sup>2</sup> e.v. nei giorni 1 e 2, oppure melphalan 15 mg/m<sup>2</sup> e.v. nel giorno 1, ciascuno in associazione con prednisone. La durata del trattamento era dipendente dalla risposta, ed è stata mediamente di 6,8 cicli nel gruppo BP e 8,7 nel gruppo MP.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione

L'emivita di eliminazione  $t_{1/2\beta}$  dopo 30 minuti di infusione e.v. di 120 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea in 12 soggetti è stata pari a 28,2 minuti.

Dopo 30 minuti di infusione e.v. il volume centrale di distribuzione è stato 19,3 l. In condizioni stabili a seguito di un'iniezione in bolo e.v., il volume di distribuzione è stato 15,8 - 20,5 l.

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

### Metabolismo

La principale via d'eliminazione di bendamustina è l'idrolisi a monoidrossi- e diidrossibendamustina. La formazione di N-desmetil-bendamustina e gamma-idrossi-bendamustina da parte del metabolismo epatico è ad opera del citocromo P450 (CYP) isoenzima 1A2. Un'altra importante via metabolica della bendamustina è la coniugazione con il glutatione.

Negli studi in vitro, bendamustina non inibisce CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP2E1 e CYP 3A4.

### Eliminazione

La clearance media totale dopo 30 minuti di infusione e.v. di 120 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea in 12 soggetti è stata 639,4 ml/min. Circa il 20% della dose somministrata è stata ritrovata nelle urine entro le 24 ore. Le quantità escrete nelle urine sono state nell'ordine: monoidrossi bendamustina > bendamustina > diidrossi-bendamustina > metabolita ossidato > N-desmetil-bendamustina. Nella bile sono principalmente eliminati i metaboliti polari.

### Compromissione epatica

In pazienti con il 30 - 70% di coinvolgimento tumorale del fegato ed insufficienza epatica lieve (bilirubina sierica < 1,2mg/dl), il comportamento farmacocinetico non è cambiato. Non ci sono state significative differenze rispetto ai pazienti con normale funzione epatica e renale per quanto riguarda  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volume di distribuzione e clearance. AUC e clearance corporea totale di bendamustina correlano inversamente con la bilirubina sierica.

### Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min, compresi i pazienti dipendenti da dialisi, non sono state osservate significative differenze rispetto a pazienti con normale funzione epatica e renale per quanto riguarda  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volume di distribuzione e clearance.

### Pazienti anziani

Soggetti di età fino a 84 anni sono stati inclusi negli studi di farmacocinetica. L'età più elevata non influenza la farmacocinetica di bendamustina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate durante gli studi clinici, ma osservate in studi animali per livelli di esposizione simili all'esposizione clinica e con possibile rilevanza per uso clinico, sono state le seguenti:

Indagini istologiche nei cani hanno mostrato iperemia macroscopica della mucosa ed emorragia nel tratto gastrointestinale. Indagini microscopiche hanno mostrato estese modifiche del tessuto linfatico, indicanti immuno-soppressione e modifiche tubulari dei reni e testicoli, così come modifiche atrofiche necrotiche dell'epitelio della prostata. Studi negli animali hanno mostrato che bendamustina è embriotossica e teratogena. Bendamustina induce aberrazione dei cromosomi ed è mutagena in vivo come in vitro. Bendamustina è risultata cancerogena in studi a lungo termine nei topi femmina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

Non aperto: 3 anni.

La polvere deve essere ricostituita immediatamente dopo l'apertura del flaconcino. Il concentrato ricostituito deve essere diluito immediatamente con 9 mg/ml (0,9%) di sodio cloruro soluzione.

Soluzione per infusione

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

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere immediatamente usata. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superiori a 24 ore a 2-8 °C a meno che la ricostituzione/diluizione non avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito o diluito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini in vetro di tipo I ambrato da 20 ml o 50 ml con tappi in gomma clorobutilica sigillati con chiusura in alluminio di tipo flip off verde o blu .

I flaconcini da 20 ml contengono 25 mg di bendamustina cloridrato e sono forniti in confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.  
I flaconcini da 50 ml contengono 100 mg di bendamustina cloridrato e sono forniti in confezioni con 1 e 5 flaconcini.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Quando si maneggia Bendamustina Kabi deve essere evitata l'inalazione, il contatto con la pelle o il contatto con le mucose (indossare guanti ed abiti di protezione). Parti del corpo contaminate devono essere accuratamente risciacquate con acqua e sapone, gli occhi devono essere risciacquati con soluzione fisiologica salina. Se possibile, si raccomanda di lavorare su speciali banchi da lavoro di sicurezza (flusso laminare) utilizzando foglio assorbente usa-e-getta impermeabile a liquidi.  
Il personale in gravidanza deve essere escluso dal maneggiare citostatici.

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e poi somministrata tramite infusione endovenosa. Deve essere usata una tecnica asettica.

### **1. Ricostituzione**

Ricostituire ogni flaconcino di Bendamustina Kabi contenente 25 mg di bendamustina cloridrato in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili agitando la soluzione.

Ricostituire ogni flaconcino di Bendamustina Kabi contenente 100 mg di bendamustina cloridrato in 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili agitando la soluzione.

Il concentrato ricostituito contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato per ml ed appare come una soluzione chiara da incolore a leggermente gialla.

### **2. Diluizione**

Appena si ottiene una soluzione limpida (in genere dopo 5-10 minuti) diluire immediatamente la dose totale raccomandata di Bendamustina Kabi con soluzione di NaCl 0,9% per ottenere un volume finale di circa 500 ml.  
Bendamustina Kabi deve essere diluita con soluzione di NaCl 0,9% e con nessun'altra soluzione iniettabile.

### **3. Somministrazione**

La soluzione è somministrata tramite infusione endovenosa della durata di 30 - 60 min. I flaconcini sono solo per uso singolo.  
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road  
Bordon, Hampshire, GU35 0NF  
Regno Unito

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

045121011 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1  
flaconcino da 25 mg  
045121023 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini  
da 25 mg  
045121035 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 10  
flaconcini da 25 mg  
045121047 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 20  
flaconcini da 25 mg  
045121050 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1  
flaconcino da 100 mg  
045121062 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini  
da 100 mg

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 maggio 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco