

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### NIVOBRAL

#### 2,5 mg/ml, polvere per concentrato per soluzione per infusione

Bendamustina cloridrato

Medicinale equivalente

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Nivobral e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nivobral
3. Come usare Nivobral
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nivobral
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Nivobral e a cosa serve**

Nivobral è un medicinale che viene usato per il trattamento di alcuni tipi di cancro (medicinale citotossico).

Nivobral è utilizzato da solo (monoterapia) o in associazione con altri medicinali per il trattamento delle seguenti forme di cancro:

- leucemia linfatica cronica nei casi in cui la associazione chemioterapica con fludarabina non è appropriata per lei;
- linfomi non Hodgkin, che non hanno risposto, o hanno risposto solo per un breve periodo al precedente trattamento con rituximab;
- mieloma multiplo, nei casi in cui un trattamento chemioterapico ad alto dosaggio integrato a trapianto di cellule staminali autologhe o un regime terapeutico a base di talidomide o bortezomib non siano appropriati per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Nivobral**

##### **Non usi Nivobral**

- se è allergico alla bendamustina cloridrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- durante l'allattamento;
- se ha una disfunzione epatica grave (danno alle cellule funzionali del fegato);
- se la sua pelle o le sclere dei suoi occhi sono di colore giallo a causa di problemi del fegato o del sangue (ittero);
- se ha un disturbo grave della funzione del midollo osseo (depressione del midollo osseo) ed importanti cambiamenti nel numero dei globuli bianchi e delle piastrine nel sangue (valori dei globuli bianchi e/o piastrine scesi rispettivamente a  $<3.000/\mu\text{l}$  o  $<75.000/\mu\text{l}$ );
- se si è sottoposto ad importanti interventi chirurgici meno di trenta giorni dall'inizio del trattamento;
- se ha un'infezione, specialmente se essa è accompagnata da una riduzione dei globuli bianchi (leucopenia);
- in associazione con il vaccino della febbre gialla.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Nivobral.

- in caso di ridotta capacità del midollo osseo di rigenerare le cellule del sangue. Deve controllare il suo valore di globuli bianchi e piastrine prima di iniziare il trattamento con Nivobral, prima di ogni ciclo successivo di trattamento e negli intervalli tra i vari cicli di trattamento;
- in caso di infezione. Deve contattare il suo medico se mostra sintomi di infezione, inclusi febbre o sintomi polmonari;
- in caso di reazioni della sua cute durante il trattamento con Nivobral. La gravità delle reazioni può aumentare;
- in caso di preesistente malattia cardiaca (ad es. attacco di cuore, dolore toracico, grave alterazione del ritmo cardiaco);
- nel caso noti qualunque tipo di dolore ai fianchi, sangue nelle urine o una ridotta quantità di urine. Quando la sua malattia è molto grave, il suo corpo può non essere in grado di eliminare tutte le scorie derivanti dalla morte delle cellule tumorali. Questa è chiamata "sindrome da lisi del tumore" e può causare insufficienza renale e problemi cardiaci entro 48 ore dalla prima dose di Nivobral. Il suo medico sarà a conoscenza di ciò, e potrà prescrivere altri medicinali per aiutare a prevenirla;
- in caso di grave reazione allergica o reazioni di ipersensibilità. Deve porre attenzione a reazioni infusionali che si sono manifestate dopo il suo primo ciclo di terapia.

Gli uomini che vengono trattati con Nivobral devono essere consapevoli di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo. Prima di iniziare il trattamento deve informarsi sulle modalità di conservare lo sperma, a causa della possibilità di infertilità permanente.

Un'iniezione accidentale nel tessuto esterno ai vasi sanguigni (iniezione extravasale) deve essere immediatamente interrotta. L'ago deve essere rimosso dopo una breve aspirazione. Dopo di ciò, la zona cutanea interessata deve essere raffreddata. L'arto deve essere sollevato. Trattamenti addizionali come l'uso di corticosteroidi non sono di chiaro beneficio (vedere paragrafo 4).

## **Bambini e adolescenti**

Non c'è esperienza con l'uso di bendamustina cloridrato nei bambini e negli adolescenti.

## **Altri medicinali e Nivobral**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se Nivobral è assunto in associazione a farmaci che inibiscono la formazione delle cellule del sangue nel midollo osseo, l'effetto sul midollo osseo può essere intensificato.

Se Nivobral è assunto in associazione a farmaci che alterano la sua risposta immunitaria, questo effetto può essere intensificato.

Medicinali citostatici possono diminuire l'efficacia della vaccinazione con virus vivi. Medicinali citostatici aggiuntivi aumentano il rischio di una infezione dopo la vaccinazione con vaccini vivi (ad es. vaccinazione antivirale).

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

### **Gravidanza**

Nivobral può causare danno genetico e ha causato malformazioni in studi sugli animali. Non deve usare Nivobral durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente indicato dal suo medico. In caso di trattamento deve consultarsi con un medico sul potenziale rischio di effetti indesiderati della sua terapia per il nascituro, e si raccomanda una consulenza genetica.

Se lei è una donna in età potenzialmente fertile, deve utilizzare un efficace metodo di contraccezione sia prima che durante il trattamento con Nivobral. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Nivobral deve immediatamente informare il suo medico e richiedere una consulenza genetica.

#### Allattamento

Nivobral non deve essere somministrato durante l'allattamento. Se il trattamento con Nivobral è necessario durante il periodo d'allattamento, lei deve sospendere l'allattamento.

#### Fertilità

Se lei è un uomo, deve evitare di concepire figli durante il trattamento con Nivobral e sino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Esiste il rischio che Nivobral porti ad infertilità e prima che il trattamento abbia inizio lei dovrebbe richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma.

### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Non guidi o utilizzi macchinari se presenta effetti indesiderati come vertigini o mancanza di coordinazione.

### 3. Come usare Nivobral

Nivobral è somministrato in vena nell'arco di 30-60 minuti in vari dosaggi, da solo (monoterapia) o in associazione con altri medicinali.

Il trattamento non deve essere iniziato se la conta dei suoi globuli bianchi (leucociti) è scesa al di sotto di 3.000 cellule/ $\mu$ l o la conta delle sue piastrine è scesa al di sotto di 75.000 cellule/ $\mu$ l. Il suo medico determinerà questi valori ad intervalli regolari.

#### Leucemia linfatica cronica

Nivobral per metro quadro della sua superficie corporea (sulla base della sua altezza e peso corporeo)	Nei giorni 1+2
Ripeta il ciclo dopo 4 settimane	

#### Linfoma non Hodgkin

Nivobral 120 mg per metro quadro della sua superficie corporea (sulla base della sua altezza e peso corporeo)	Nei giorni 1 + 2
Ripeta il ciclo dopo 3 settimane	

#### Mieloma multiplo

Nivobral 120 - 150 mg per metro quadro della sua superficie corporea (sulla base della sua altezza e peso corporeo)	Nei giorni 1 + 2
Prednisone 60 mg per metro quadro della sua superficie corporea (sulla base della sua altezza e peso corporeo) per via endovenosa o per bocca	Nei giorni 1 - 4
Ripeta il ciclo dopo 4 settimane	

Il trattamento deve essere interrotto se i valori dei globuli bianchi (leucociti) e/o delle piastrine scendono rispettivamente a  $<3.000/\mu$ l o  $<75.000/\mu$ l. Il trattamento può essere continuato dopo che i valori dei globuli bianchi sono risaliti  $>4.000/\mu$ l e quelli delle piastrine  $>100.000/\mu$ l.

#### Compromissione della funzione renale o epatica

In base al grado di compromissione della sua funzione epatica, può essere necessario aggiustare la sua dose (del 30% in caso di disfunzione epatica moderata). Nivobral non deve essere usato se soffre

di grave disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione della funzione renale. Il suo medico deciderà se è necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Come viene somministrato

Il trattamento con Nivobral deve essere effettuato solo da medici esperti nella terapia dei tumori. Il suo medico le darà la dose esatta di Nivobral, usando le necessarie precauzioni.

Il suo medico somministrerà la soluzione per infusione dopo la averla preparata come prescritto. La soluzione è somministrata in vena con una breve infusione della durata di 30-60 minuti.

#### Durata della terapia

Non c'è limite di tempo previsto come regola generale per il trattamento con Nivobral. La durata del trattamento dipende dalla malattia e dalla risposta al trattamento.

Se è preoccupato o ha qualsiasi domanda relativa al trattamento con Nivobral, parli con il suo medico o con il suo infermiere.

#### **Se dimentica di usare Nivobral**

Se una dose di Nivobral è stata dimenticata, il suo medico manterrà di solito il normale schema di dosaggio.

#### **Se interrompe il trattamento con Nivobral**

Il medico deciderà se interrompere il trattamento o se passare ad una preparazione differente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Cambiamenti dei tessuti (necrosi) sono stati osservati molto raramente a seguito di iniezione accidentale nel tessuto al di fuori dei vasi sanguigni (extravasale). Una sensazione di bruciore dove è stato inserito l'ago d'infusione può essere un segnale di somministrazione fuori dai vasi sanguigni. A seguito di una simile somministrazione possono manifestarsi dolore e difetti cutanei dovuti a cattiva guarigione.

L'effetto indesiderato di Nivobral che ne limita il dosaggio è il peggioramento della funzione midollare, che generalmente ritorna nella norma dopo il trattamento. La soppressione della funzione del midollo osseo aumenta il rischio di infezione.

#### **Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):**

- |  |                                    |  |
|--|------------------------------------|--|
| • Basso numero di globuli bianchi (leucopenia)           | • Infezioni                        | • Aumento del livello di creatinina nel sangue |
| • Diminuzione del pigmento rosso del sangue (emoglobina) | • Sensazione di malessere (nausea) | • Aumento del livello di urea nel sangue       |
| • Basso numero di piastrine (trombocitopenia)            | • Vomito                           | • Febbre                                       |
|  | • Infiammazione delle mucose       | • Affaticamento                                |

#### **Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):**

- Sanguinamento (emorragia)
- Disturbi del metabolismo causati dalla morte delle cellule tumorali che rilasciano il loro contenuto nel circolo ematico (sindrome da lisi tumorale)
- Riduzione dei globuli rossi che può determinare pallore della cute e causare debolezza o affanno (anemia)
- Basso numero di neutrofili (neutropenia)
- Reazioni di ipersensibilità della pelle, come eruzione (orticaria)
- Aumento degli enzimi AST/ALT del fegato
- Aumento dell'enzima fosfatasi alcalina
- Aumento del pigmento biliare
- Basso livello di potassio nel sangue
- Disturbi della funzione cardiaca come sentire il proprio battito cardiaco (palpitazioni) o dolore al petto (angina pectoris)
- Disturbi del ritmo cardiaco (aritmia)
- Pressione del sangue bassa o alta (ipotensione ed ipertensione)
- Disturbi della funzione del polmone
- Diarrea
- Stipsi
- Dolore alla bocca (stomatite)
- Perdita dell'appetito (anoressia)
- Perdita dei capelli
- Cambiamenti della cute
- Perdita del ciclo mestruale (amenorrea)
- Dolore
- Insonnia
- Brividi
- Disidratazione

**Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):**

- Accumulo di liquido nel sacco cardiaco (versamento di liquido nello spazio pericardico)

**Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su in 1.000):**

- Infezione del sangue (sepsi)
- Gravi reazioni allergiche di ipersensibilità (reazioni anafilattiche)
- Segni simili alla reazione anafilattica (reazioni anafilattoidi)
- Sonnolenza
- Perdita della voce (afonia)
- Collasso circolatorio acuto
- Arrossamento della cute (eritema)
- Infiammazione della cute (dermatite)
- Prurito
- Eruzione cutanea (esantema maculare)
- Eccessiva sudorazione (iperidrosi)

### **Effetti indesiderati molto rari (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000):**

- Infiammazione primaria atipica dei polmoni (polmonite)
- Rottura dei globuli rossi
- Rapida diminuzione della pressione del sangue, talvolta con reazioni ed eruzione cutanee (shock anafilattico)
- Disturbi del senso del gusto
- Sensazioni alterate (parestesia)
- Malessere e dolore degli arti (neuropatia periferica)
- Malattia del sistema nervosa (sindrome anti-colinergica)
- Patologie neurologiche
- Mancanza di coordinazione (atassia)
- Infiammazione del cervello (encefalite)
- Aumento del battito cardiaco (tachicardia)
- Attacco cardiaco, dolore toracico (infarto del miocardio)
- Insufficienza cardiaca
- Infiammazione delle vene (flebite)
- Formazione di tessuto nei polmoni (fibrosi dei polmoni)
- Infiammazione sanguinante dell'esofago (esofagite emorragica)
- Sanguinamento dello stomaco o dell'intestino
- Infertilità
- Insufficienza multiorgano

### **Frequenza non nota:**

- Insufficienza epatica

Sono stati riportati casi di tumori secondari (sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta, carcinoma bronchiale) a seguito del trattamento con Nivobral. Non è stata determinata una chiara relazione con Nivobral.

È stato segnalato un piccolo numero di casi di reazioni cutanee serie (Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Epidermica Tossica). Non è chiara la relazione con Nivobral.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Nivobral**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo SCAD.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### **Note sulla data di scadenza dopo l'apertura o la preparazione della soluzione**

Le soluzioni per infusione preparate secondo le indicazioni elencate nella parte finale di questo foglio illustrativo rimangono stabili per 3,5 ore se contenute in sacche di polietilene a 25°C con il 60% di umidità relativa e rimangono stabili per 1 giorno se conservate in frigorifero. Nivobral non contiene conservanti. Le soluzioni non devono perciò essere usate dopo questi periodi di tempo.

È responsabilità dell'utilizzatore mantenere condizioni asettiche.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Nivobral

Il principio attivo è bendamustina cloridrato.

1 flaconcino contiene 25 mg di bendamustina cloridrato.

1 flaconcino contiene 100 mg di bendamustina cloridrato.

Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato.  
L'altro componente è il mannitolo.

### Descrizione dell'aspetto di Nivobral e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro ambrato con tappo in gomma bromobutilica e ghiera flip-off in alluminio.

La polvere si presenta bianca e cristallina.

Nivobral è disponibile in confezioni contenenti  
1, 5, 10 e 20 flaconcini ne con 25 mg di bendamustina cloridrato  
e 1 e 5 flaconcini con 100 mg di bendamustina cloridrato.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

*Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio*

Helm AG  
Nordkanalstr. 28  
20097 Amburgo  
Germania

*Produttore (responsabile del rilascio lotti)*

Helm AG  
Nordkanalstr. 28  
20097 Amburgo  
Germania

S.C. POLISANO PHARMACEUTICALS S.R.L.  
Sos. Alba Iulia nr. 156,  
Sibiu, Jud. Sibiu, cod 550052  
ROMANIA

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

<-----  
->

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

Come per tutte le sostanze citotossiche simili, devono essere applicate più severe misure di sicurezza per quanto riguarda il personale infermieristico e medico interessato, a causa dei potenziali effetti cancerogeni e di danno genetico della preparazione. Evitare l'inalazione (aspirando) ed il contatto con la cute e le mucose mentre si maneggia Nivobral (indossare guanti, indumenti protettivi e possibilmente una mascherina!). Se qualsiasi parte del corpo viene contaminata, pulirla accuratamente con sapone e acqua, e sciacquare gli occhi con soluzione salina allo 0.9% (isotonica). Se possibile, si consiglia di lavorare su idoneo tavolo da lavoro (a flusso laminare), con foglio assorbente monouso impermeabile ai liquidi. Gli articoli contaminati sono rifiuto citostatico. Si prega di osservare le linee guida nazionali sullo smaltimento di materiale citostatico! Il personale in gravidanza deve essere escluso dal lavoro con agenti citostatici. I flaconcini sono esclusivamente monouso.

La soluzione pronta per l'uso deve essere preparata dissolvendo il contenuto di un flaconcino di Nivobral esclusivamente in acqua per preparazioni iniettabili, come di seguito riportato:

1. Preparazione del concentrato

- Un flaconcino di Nivobral contenente 25 mg di bendamustina cloridrato è prima dissolto in 10 ml, agitando la soluzione;
- Un flaconcino di Nivobral contenente 100 mg di bendamustina cloridrato è prima dissolto in 40 ml, agitando la soluzione.

2. Preparazione della soluzione per infusione

Appena ottenuta una soluzione limpida (generalmente dopo 5-10 minuti), la dose totale raccomandata di Nivobral è immediatamente diluita con soluzione salina 0,9 % (isotonica) per ottenere un volume finale di circa 500 ml. Nivobral non deve essere diluito con altre soluzioni per infusione o iniettabili. Nivobral non deve essere mescolato in infusioni contenenti altre sostanze.