

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nivobral 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 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 bianca, microcristallina.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento 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.

Tattamento 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 e 60 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di prednisone i.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 il paziente richiede una variazione della dose, la dose ridotta calcolata individualmente deve essere somministrata nei giorni 1 e 2 del rispettivo ciclo di trattamento.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento dipende dall'indicazione dalla risposta al trattamento (vedere anche il paragrafo 5.1).

#### *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 grave (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. L'esperienza relativa a pazienti con compromissione renale grave è limitata.

#### *Pazienti pediatrici*

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

#### *Pazienti anziani*

Non ci sono evidenze che aggiustamenti di dose siano necessari 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 (vedere paragrafo 6.1).

Durante l'allattamento.

Compromissione epatica grave (bilirubina sierica >3.0 mg/dl).

Ittero.

Grave soppressione midollare e gravi alterazioni della conta ematica (valori di leucociti e piastrine scesi rispettivamente a <3,000/ μl o <75,000/ μl).

Interventi di chirurgia maggiore entro 30 giorni dall'inizio del trattamento.

Infezioni, soprattutto quando comportano leucopenia.

Vaccinazione contro la febbre gialla.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### *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*

Sono state segnalate infezioni, incluse polmoniti e sepsi. In rari casi l'infezione è stata associata ad ospedalizzazione, shock settico e morte. Pazienti con neutropenia e/o linfopenia dopo trattamento con bendamustina cloridrato sono più suscettibili alle infezioni. I pazienti con mielosoppressione dopo trattamento con bendamustina cloridrato devono essere avvisati di contattare un medico in caso abbiano sintomi o segni di infezione, inclusi febbre o sintomi respiratori.

##### *Reazioni cutanee*

È stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso eruzione cutanea, reazioni tossiche cutanee ed esantema bolloso. Alcuni eventi si sono manifestati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti antineoplastici, 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 Nivobral 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 integratori di potassio in presenza di valori di  $\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$  (o  $< 3,5 \text{ mmol/l}$ ), 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 associata al trattamento con bendamustina cloridrato. La sindrome da lisi tumorale insorge generalmente entro le 48 ore dalla prima dose di bendamustina cloridrato e, senza interventi, può condurre ad insufficienza renale acuta e morte. Misure preventive includono un adeguato stato volêmico, lo stretto monitoraggio degli esami ematochimici, in particolare potassiemia ed uricemia. L'uso di allopurinolo durante le prime due settimane di trattamento con Nivobral può essere preso in considerazione, ma non è obbligatorio. Tuttavia, quando bendamustina e allopurinolo sono stati somministrati in concomitanza, sono stati segnalati sporadici casi di sindrome di Stevens-Johnson e di Necrolisi Epidermica Tossica.

##### *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. Gravi reazioni anafilattiche e anafilattoidi si sono verificate in rari casi. 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 gravi, 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, di solito non sono stati ritrattati.

##### *Contracezione*

Bendamustina cloridrato è teratogena e mutagena.

Durante il trattamento le donne non devono 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.

#### *Stravaso*

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

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

Non sono stati effettuati studi d'interazione in vivo.

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

La associazione di Nivobral 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 CYP1A2, quali fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir, cimetidina.

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

#### Fertilità

Donne potenzialmente fertili/ contraccezione

Donne in età potenzialmente fertile devono usare metodi di contraccezione, sia prima che durante la terapia con Nivobral.

Agli uomini in trattamento con Nivobral si raccomanda di non concepire figli durante e sino a sei mesi dopo la fine 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 Nivobral.

#### Gravidanza

I dati sull'uso di bendamustina cloridrato nelle donne in gravidanza sono insufficienti. In studi non clinici, bendamustina cloridrato è risultata embrio- e feto-letale, teratogena e genotossica (vedere paragrafo 5.3). Durante la gravidanza Nivobral non deve essere usato, se non strettamente necessario. La madre deve essere informata sui rischi per il feto. Se il trattamento con Nivobral 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 Nivobral è controindicato durante il periodo di allattamento (vedere paragrafo 4.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Nivobral.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli 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 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 negli studi clinici con bendamustina cloridrato.

<b>Classificazione e per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b> ≥1/10	<b>Comune</b> Da ≥1/100 a <1/10	<b>Non comune</b> Da ≥1/1.000 a <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000 a <1/1.000	<b>Molto raro</b> <1/10.000	<b>Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione NOS*			Sepsi	Polmonite primaria atipica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Sindrome da lisi tumorale				
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia NOS*, trombocitopenia	Emorragia, anemia, neutropenia			Emolisi	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità NOS*		Reazione anafilattica, reazione anafilattoid e	Shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso		Insonnia		Sonnolenza, afonia	Disgeusia, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, sindrome anticolinergica, patologie neurologiche, atassia, encefalite	
Patologie cardiache		Disfunzione cardiaca, come palpitazioni, angina	Versamento pericardico		Tachicardia, infarto del miocardio, insufficienza	

		pectoris, aritmia			cardiaca	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione		Insufficienza circolatoria acuta	Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Disfunzione polmonare			Fibrosi 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*		Eritema, dermatite, prurito, esantema maculopapulare, iperidrosi		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea			Infertilità	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose, affaticamento, piressia	Dolore, brividi, disidratazione, anoressia			Insufficienza multi-organo	
Esami diagnostici	Diminuzione dell'emoglobina, aumento di creatinina, aumento di urea	aumento di AST, aumento di ALT, aumento di fosfatasi alcalina, aumento di bilirubina, ipokaliemia				

\*NOS = non altrimenti specificato

Sono stati osservati pochi casi di sindrome di Stevens-Johnson e di Necrolisi Epidermica Tossica in pazienti che hanno usato bendamustina in associazione con allopurinolo, o con allopurinolo e rituximab.

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

Ci sono stati casi isolati di necrosi in seguito a somministrazione accidentale extra-vascolare, necrosi epidermica tossica, sindrome da lisi tumorale e anafilassi.

Ci sono segnalazioni di tumori secondari, inclusi sindrome mielodisplastica, malattie mieloproliferative, leucemia mieloide acuta e carcinoma bronchiale. Non è stata accertata la correlazione con la terapia con Nivobral.

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Dopo una somministrazione di 30 minuti di infusione di Nivobral 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 cloridrato 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 trombocitopenia 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 indesiderati 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 peculiare attività. L'azione antineoplastica e citocida della bendamustina cloridrato si basa fondamentalmente sul crosslinking per alchilazione del DNA a singola e doppia elica. Di conseguenza, le funzioni di matrice, sintesi e riparazione del DNA sono compromesse. L'azione anti-tumorale della bendamustina cloridrato è stata dimostrata in numerosi studi in vitro condotti su differenti linee cellulari di tumori umani (cancro della mammella, cancro del polmone a piccole cellule e non a piccole cellule, cancro 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 del polmone a piccole cellule).

Bendamustina cloridrato ha mostrato un profilo d'attività in linee di cellule tumorali umane differente da quello di altri agenti alchilanti. Il principio attivo ha rivelato una 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> i.v.

nei giorni 1 e 2 (BEN) è stato confrontato con clorambucil 0,8mg/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 mostrato risposta o erano progrediti entro 6 mesi dal trattamento con rituximab. Il dosaggio di BEN è stato 120 mg/m<sup>2</sup> i.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 stata 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 mediamente 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% CI 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 (stadio Durie-Salmon 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> i.v. nei giorni 1 e 2, oppure melphalan 15 mg/m<sup>2</sup> i.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% CI 12-21] versus 12 mesi [95% CI 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 i.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 i.v. il volume centrale di distribuzione è stato 19,3 l. In condizioni stabili a seguito di un'iniezione in bolo i.v., il volume di distribuzione è stato 15,8 – 20,5 l. Oltre il 95% della sostanza è legata alle proteine plasmatiche (principalmente albumina).

#### Biotrasformazione

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 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 e compromissione 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<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2β</sub>, 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<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2β</sub>, 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 e 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 di lungo termine nei topi femmina.

## **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

In confezionamento integro: 2 anni

La polvere deve essere ricostituita immediatamente dopo l'apertura del flaconcino. Il concentrato ricostituito deve essere immediatamente diluito con soluzione di sodio cloruro 0.9%.

Soluzione per infusione

Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3,5 ore a 25°C e per 1 giorno da 2° a 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 durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore da 2° a 8°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

In confezionamento integro: 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 di vetro ambrato tipo I da 20 ml con tappo di gomma bromobutilica e ghiera flip-off di alluminio.

Flaconcini di vetro ambrato tipo I da 50 ml con tappo di gomma bromobutilica e ghiera flip-off -di alluminio.

Il flaconcino da 20 ml contiene 25 mg di bendamustina cloridrato ed è disponibile in confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

Il flaconcino da 50 ml contiene 100 mg di bendamustina cloridrato ed è disponibile in confezioni da 1 e 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Quando si maneggia Nivobral 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 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 intravenosa. Deve essere usata una tecnica asettica.

#### 1. Ricostituzione

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

Ricostituire ogni flaconcino di Nivobral 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 limpida incolore.

## 2. Diluizione

Appena si ottiene una soluzione limpida (in genere dopo 5-10 minuti) diluire immediatamente la dose totale raccomandata di Nivobral con soluzione di NaCl 0,9% per produrre un volume finale di circa 500 ml.

Nivobral deve essere diluito con soluzione di NaCl 0,9% e con nessun'altra soluzione iniettabile.

## 3. Somministrazione

La soluzione è somministrata tramite infusione intravenosa 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

Helm AG  
Nordkanalstr. 28  
20097 Amburgo  
Germania

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

044462012 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 mg

044462024 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 25 mg

044462036 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 25 mg

044462048 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 20 flaconcini in vetro da 25 mg

044462051 - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 100 mg

044462063 - "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:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO