

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține clorhidrat de bendamustină 25 mg (sub formă de clorhidrat de bendamustină).

Un flacon conține clorhidrat de bendamustină 100 mg (sub formă de clorhidrat de bendamustină).

1 ml de concentrat conține clorhidrat de bendamustină 2,5 mg, după reconstituirea în conformitate cu pct. 6.6.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere microcristalină, de culoare albă

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de primă linie în leucemia limfatică cronică (Binet stadiul B sau C), la pacienții la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.

Ca monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții cu progresie a bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă terapeutică care conține rituximab.

Tratament de primă linie al mielomului multiplu (Durie-Salmon stadiul II progresiv sau stadiul III), în asocieră cu prednison, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani, care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem și care prezintă neuropatie clinică în momentul diagnosticului, ceea ce exclude tratamentul cu talidomidă sau bortezomib.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Pentru perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute (vezi pct. 6.6).

Perfuzia trebuie administrată sub supravegherea unui medic specializat și cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

Funcția medulară deprimată este asociată cu creșterea toxicității hematologice induse de chimioterapie. Tratamentul nu trebuie început dacă valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la  $<3000/\mu\text{l}$ , respectiv  $<75000/\mu\text{l}$  (vezi pct. 4.3).

#### Monoterapie în leucemia limfatică cronică

Clorhidrat de bendamustină  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală în zilele 1 și 2; la interval de 4 săptămâni.

#### Monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, refractar la tratamentul cu rituximab

Clorhidrat de bendamustină  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală în zilele 1 și 2; la interval de 3 săptămâni.

#### Mielom multiplu

Clorhidrat de bendamustină  $120 - 150 \text{ mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală în zilele 1 și 2, în asociere cu prednison i.v. sau per os  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală în zilele 1 până la 4; la interval de 4 săptămâni.

Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la  $<3000/\mu\text{l}$ , respectiv  $<75000/\mu\text{l}$ . Tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la  $>4000/\mu\text{l}$ , iar numărul de trombocite a ajuns la valori  $>100000/\mu\text{l}$ .

Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite și trombocite este atinsă după 14-20 zile, cu regenerare după 3-5 săptămâni. În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei (vezi pct. 4.4).

În caz de toxicitate non-hematologică, reducerea dozei trebuie făcută în funcție de cel mai accentuat grad CTC din ciclul precedent. În caz de toxicitate gradul 3 CTC se recomandă reducerea dozei cu 50%. În caz de toxicitate de grad 4 CTC se recomandă întreruperea tratamentului.

În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea înainte de administrarea medicamentului, vezi punctul 6.6.

#### Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $<1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ ). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată se recomandă reducerea dozei cu 30% (bilirubinemie  $1,2 - 3,0 \text{ mg}/\text{dl}$ ).

Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinemiei  $>3,0 \text{ mg}/\text{dl}$ ) (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență renală

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei  $>10 \text{ ml}/\text{minut}$ . Experiența la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

#### Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea Bendamustina Accord la copii și adolescenți.

#### Vârstnici

Nu există nicio dovadă că ar fi necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În timpul alăptării.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl).
- Icter.
- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la <3000/μl, respectiv <75000/μl).
- Intervenții chirurgicale majore în decurs de mai puțin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului.
- Infecții, în special cele care implică leucopenie.
- Vaccinare împotriva febrei galbene

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Mielosupresie

Pacienții tratați cu clorhidrat de bendamustină pot prezenta mielosupresie. În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal. Înainte de începerea următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: valori ale leucocitelor și/sau trombocitelor >4000/μl sau, respectiv, >100000/μl.

##### Infecții

Au fost raportate infecții, inclusiv pneumonie și sepsis. În cazuri rare, infecția a fost asociată cu spitalizare, șoc septic și deces. Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie ca urmare a tratamentului cu clorhidrat de bendamustină sunt mai predispuși la infecții. Pacienților cu mielosupresie indusă de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină trebuie să li se recomande să se adreseze unui medic în cazul în care prezintă simptome sau semne de infecție, incluzând febră sau simptome respiratorii.

##### Reacții cutanate

Au fost raportate o serie de reacții cutanate. Aceste evenimente au inclus erupții cutanate, reacții toxice cutanate și exantem bulos. Unele evenimente au apărut atunci când clorhidratul de bendamustină a fost administrat în asociere cu alte medicamente antineoplazice, astfel încât relația directă de cauzalitate este incertă. În cazul în care apar reacții cutanate, acestea pot fi progresive și pot crește în severitate o dată cu continuarea tratamentului. Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu Bendamustina Accord trebuie oprit sau întrerupt. În cazul reacțiilor cutanate severe, suspectate ca fiind asociate cu administrarea de clorhidrat de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

##### Pacienți cu tulburări cardiace

În timpul tratamentului cu clorhidrat de bendamustină concentrația plasmatică de potasiu trebuie atent monitorizată, iar atunci când valoarea  $K^+$  <3,5 mEq/l trebuie să se administreze supliment de potasiu. De asemenea, trebuie să se efectueze investigații ECG.

##### Grețură, vărsături

În caz de grețură și vărsături, se poate administra un medicament antiemetic pentru tratament simptomatic.

##### Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală, asociat tratamentului cu bendamustină, a fost raportat la pacienți în studiile clinice. Debutul tinde să se producă în decurs de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces. Măsurile preventive includ menținerea volemiei adecvate, monitorizarea atentă a valorilor biochimice sanguine, în special concentrațiile plasmatiche de potasiu și acid uric. Se poate lua în considerare administrarea de alopurinol în timpul primelor două săptămâni de tratament cu bendamustină, dar nu neapărat ca procedură standard. Cu toate acestea, au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate atunci când bendamustina și alopurinolul au fost administrate concomitent.

### Anafilaxie

Reacții la perfuzia cu clorhidrat de bendamustină au apărut frecvent în studiile clinice. În general, simptomele sunt ușoare și includ febră, frisoane, prurit și erupții cutanate. În cazuri rare, au apărut reacții anafilactice și anafilactice severe. Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive ale reacțiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament. La pacienții care au prezentat anterior reacții adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacțiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.

Pacienții care au prezentat reacții de tip alergic de gradul 3 sau mai grave nu au fost de obicei retratați.

### Contracepție

Clorhidratul de bendamustină este teratogen și mutagen.

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament. Aceștia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potențialului de infertilitate ireversibilă.

### Extravazare

În caz de extravazare, injectarea trebuie oprită imediat. Acul trebuie îndepărtat după o aspirație scurtă. Ulterior, zona de țesut afectat trebuie răcită. Brațul trebuie poziționat în poziție ridicată. Tratamentele suplimentare, precum utilizarea de corticosteroizi, nu prezintă beneficii clare.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo*.

Când Bendamustina Accord este administrat în asociere cu medicamente mielosupresoare, efectul Bendamustina Accord și/sau al medicamentelor administrate concomitent asupra măduvei osoase poate fi potențat. Toxicitatea Bendamustina Accord poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția medulară.

Asocierea de Bendamustina Accord cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.

Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, și crește riscul de infecție, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.

Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) (vezi pct. 5.2). Prin urmare, există un potențial de interacțiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea Bendamustina Accord la gravide. În studiile non-clinice clorhidratul de bendamustină a avut efect embrio-/feto letal, teratogen și genotoxic (vezi pct. 5.3). Bendamustina Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Mama trebuie informată cu privire la riscul pentru făt. Dacă tratamentul cu Bendamustina Accord este absolut necesar în timpul sarcinii sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizate cu atenție. Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția/fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu Bendamustina Accord.

Bărbații care urmează tratament cu Bendamustina Accord sunt sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea tratamentului. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să se ofere sfaturi privind conservarea spermei, din cauza posibilității de infertilitate ireversibilă ca urmare a tratamentului cu Bendamustina Accord.

### Alăptarea

Nu se știe dacă Bendamustina Accord trece în laptele matern, prin urmare, tratamentul cu Bendamustina Accord este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Bendamustina Accord.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului cu Bendamustina Accord au fost raportate ataxie, neuropatie periferică și somnolență (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care prezintă aceste simptome, să evite activități potențial riscante, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la clorhidratul de bendamustină sunt reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie), reacții de toxicitate dermatologică (reacții alergice), simptome constituționale (febră), simptome gastro-intestinale (greață, vărsături).

Tabelul de mai jos reflectă datele obținute din studiile clinice efectuate cu clorhidrat de bendamustină.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥1/10</b>	<b>Frecvente ≥1/100 și &lt;1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥1/1000 și &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10000 și &lt;1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt;1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscut ă (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări	Infecții NOS*			Sepsis	Pneumonie primară atipică	
Neoplazii benigne, maligne		Sindrom de liză tumorală				
Tulburări hematologice și limfatice	Leucopenie NOS*, trombocitopenie	Hemoragie, anemie, neutropenie			Hemoliză	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate NOS*		Reacții anafilactice, reacție anafilactoidă	Șoc anafilactic	
Tulburări ale sistemului nervos		Insomnie		Somnolență, afonie	Disgeuzie, parestezii, neuropatie	

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥1/10</b>	<b>Frecvente ≥1/100 și &lt;1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥1/1000 și &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10000 și &lt;1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt;1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
					senzorială periferică, sindrom anticolinergic, tulburări neurologice, ataxie, encefalită	
Tulburări cardiace		Disfuncții cardiace cum sunt palpitații, angină pectorală, aritmii	Efuziune pericardică		Tahicardie, infarct miocardic, insuficiență cardiacă	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială		Insuficiență circulatorie acută	Flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Disfuncție pulmonară			Fibroză pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Diaree, constipație, stomatită			Esofagită hemoragică, hemoragie gastrointestinală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, tulburări cutanate NOS *		Eritem, dermatită, prurit, erupții cutanate maculo-papulare, hiperhidroză		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Amenoree			Infertilitate	
Tulburări hepatobiliare						Insuficiență hepatică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Inflamare a mucoaselor, oboseală, febră	Dureri, frisoane, deshidratare, anorexie			Insuficiență multiplă de organ	

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥1/10</b>	<b>Frecvente ≥1/100 și &lt;1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥1/1000 și &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10000 și &lt;1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt;1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Investigații diagnostice	Scădere a hemoglobinei, creștere a creatininemiei, creștere a uremiei	Creștere a valorii serice a AST, creștere a valorii serice a ALT, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creștere a bilirubinemiei, hipopotasemie				

NOS = nu se specifică altfel

La pacienții care utilizează bendamustină în asociere cu alopurinol sau în asociere cu alopurinol și rituximab s-a raportat un număr mic de cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică.

Raportul CD4/CD8 poate fi redus. S-a observat o reducere a numărului de limfocite. La pacienții cu imunodeprimare (de exemplu, cu herpes zoster), riscul de infecție poate fi crescut.

S-au raportat cazuri izolate de necroză după administrarea extra-vasculară accidentală și necroză epidermică toxică, sindrom de liză tumorală și anafilaxie.

Există raportări de tumori secundare, incluzând sindrom mielodisplazic, tulburări mieloproliferative, leucemie mieloidă acută și carcinom bronșic. Asocierea cu terapia cu clorhidrat de bendamustină nu a fost stabilită.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

După administrarea unei perfuzii cu durată de 30 minute cu clorhidrat de bendamustină la interval de 3 săptămâni, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 280 mg/m<sup>2</sup>. Au avut loc evenimente cardiace de gradul 2 CTC, care au fost compatibile cu modificări ischemice pe ECG, fiind considerate factori de limitare a dozei.

Într-un studiu ulterior în cadrul căruia s-a administrat o perfuzie cu durata de 30 minute bendamustină în ziua 1 și 2, la interval de 3 săptămâni, DMT a fost de 180 mg/m<sup>2</sup>. Toxicitatea care limitează doza a fost trombocitopenia de gradul 4. Toxicitatea cardiacă nu a fost un factor de limitare a dozei, în cadrul acestei scheme terapeutice.

#### Măsuri terapeutice

Nu există un antidot specific. Se pot efectua transplant de măduvă osoasă și transfuzii (trombocite, concentrat eritocitar), sau se pot administra factori de creștere hematologică precum și măsuri eficiente pentru a controla reacțiile adverse hematologice.

Clorhidratul de bendamustină și metaboliții săi sunt dializabili în mică măsură.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, agenți alchilanți, codul ATC: L01AA09

Clorhidratul de bendamustină este o substanță antitumorală alchilantă cu acțiune unică. Efectul antineoplazic și citocid al clorhidratului de bendamustină se bazează în esență pe o încrucișare a lanțurilor de ADN monocatenar și bicatenar, prin alchilare. Ca rezultat, funcțiile matrice ale ADN-ului, sinteza și repararea ADN-ului sunt blocate. Efectul antitumoral al clorhidratului de bendamustină a fost demonstrat în mai multe studii *in vitro* efectuate pe diferite linii celulare tumorale umane (neoplasm mamar, cancer pulmonar cu celule non-mici și cu celule mici, carcinom ovarian și diferite tipuri de leucemii), precum și studii *in vivo*, efectuate în diferite modele experimentale tumorale cu tumori de șoarece, șobolan și de origine umană (melanom, cancer mamar, sarcom, limfom, leucemie și cancer pulmonar cu celule mici).

Clorhidratul de bendamustină a demonstrat în liniile celulare tumorale umane un profil de acțiune diferit de cel al altor substanțe alchilante. Substanța activă a relevat rezistență încrucișată foarte redusă sau chiar absentă, în liniile celulare tumorale umane cu mecanisme de rezistență diferite, cel puțin parțial determinate de o interacțiune a ADN-ului, relativ persistentă. În plus, în studiile clinice s-a demonstrat că nu există rezistență încrucișată completă între bendamustină și antraciline, substanțe alchilante sau rituximab. Cu toate acestea, numărul de pacienți evaluați este mic.

#### Leucemie limfocitară cronică

Indicația pentru utilizare în leucemia limfocitară cronică este susținută de un singur studiu deschis pentru evaluarea bendamustinei în comparație cu clorambucil. Într-un studiu prospectiv, multi-centric, randomizat, au fost incluși 319 pacienți cu leucemie limfatică cronică stadiul Binet B sau C, netratați anterior, care necesită terapie. Terapia de primă linie cu clorhidrat de bendamustină 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. în zilele 1 și 2 (BEN), a fost comparată cu tratamentul cu clorambucil 0,8 mg/kg în zilele 1 și 15 (CLB), cu o durată de 6 cicluri pentru ambele brațe de tratament. Pacienților li s-a administrat și alopurinol, cu scopul de a preveni sindromul de liză tumorală.

La pacienții tratați cu BEN, media supraviețuirii fără progresia bolii a fost semnificativ mai lungă decât la pacienții tratați cu CLB (21,5 comparativ cu 8,3 luni,  $p < 0,0001$ , la cea mai recentă monitorizare). Supraviețuirea globală nu a fost semnificativ diferită din punct de vedere statistic (mediana nu a fost atinsă). Durata medie a remisiunii a fost de 19 luni, în cazul tratamentului cu BEN și de 6 luni pentru tratamentul cu CLB ( $p < 0,0001$ ). Evaluarea siguranței în ambele brațe de tratament nu a evidențiat reacții adverse neașteptate, ca natură și frecvență. Doza de BEN a fost redusă la 34% dintre pacienți. Tratamentul cu BEN a fost întrerupt la 3,9% dintre pacienți, din cauza reacțiilor alergice.

#### Limfom non-Hodgkin latent

Indicația pentru limfomul non-Hodgkin latent se bazează pe două studii clinice de fază II, necontrolate.



În studiul pivot prospectiv, multi-centric, deschis, 100 de pacienți cu limfoame non-Hodgkin latente cu celule B, care nu au prezentat răspuns la monoterapia cu rituximab sau la terapia asociată care conține rituximab au fost tratați cu BEN în monoterapie. Pacienților li s-a administrat anterior o medie de 3 scheme chimioterapice sau terapii biologice. Numărul mediu de terapii anterioare care conțineau rituximab a fost de 2. Pacienții nu au prezentat răspuns sau progresie în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab. Doza de BEN a fost de 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. în zilele 1 și 2, planificate pentru cel puțin 6 cicluri. Durata tratamentului a depins de răspuns (6 cicluri planificate). Procentul de răspuns global a fost de 75%, incluzând 17% răspuns complet (RC și CRU) și 58% răspuns parțial, după cum a fost evaluat de comisia independentă de evaluare. Durata medie a remisiunii a fost de 40 de săptămâni. În general, BEN a fost bine tolerat atunci când a fost administrat în această doză și schemă terapeutică.

Această indicație este susținută și de un alt studiu prospectiv, multi-centric, deschis, care a inclus 77 pacienți. Patologia pacienților a fost mult mai eterogenă, incluzând limfoame non-Hodgkin latente sau transformate cu celule B, refractare la monoterapia cu rituximab sau la terapia asociată care conține rituximab. Pacienții nu au prezentat răspuns sau progresie în termen de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau au avut o reacție nedorită la tratamentul anterior cu rituximab. Pacienților li s-a administrat o medie de 3 scheme chimioterapice anterioare sau de terapii biologice. Numărul mediu de terapii anterioare care conțineau rituximab a fost de 2. Procentul de răspuns global a fost de 76%, cu o durata medie a răspunsului de 5 luni (29 săptămâni [IÎ 95% 22,1, 43,1]).

### Mielom multiplu

Într-un studiu prospectiv, multi-centric, randomizat, deschis au fost incluși 131 pacienți cu mielom multiplu avansat (Durie-Salmon stadiul II-cu progresie sau stadiul III). Terapia de primă linie cu clorhidrat de bendamustină în asociere cu prednison (BP) a fost comparată cu tratamentul cu melfalan și prednison (MP). Nici eligibilitatea pentru transplant și nici prezența comorbidităților specifice nu au fost luate în considerare pentru includerea în studiu. Doza utilizată a fost clorhidrat de bendamustină 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. în zilele 1 și 2 sau melfalan 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1, fiecare în asociere cu prednison. Durata tratamentului a depins de răspuns și a fost în medie de 6,8 cicluri pentru tratamentul cu BP și de 8,7 cicluri în grupul MP.

Pacienții cu tratament BP au avut o supraviețuire medie fără progresia bolii mai mare decât pacienții tratați cu MP (15 luni [IÎ 95% 12-21] comparativ cu 12 luni [IÎ 95% 10-14]) (p = 0,0566). Durata medie până la eșecul tratamentului a fost de 14 luni în cazul administrării de BP și de 9 luni în cazul tratamentului cu MP. Durata remisiunii a fost de 18 luni cu în cazul administrării de BP și de 12 luni în cazul tratamentului cu MP. Diferența în supraviețuirea globală nu a fost semnificativ diferită (35 de luni pentru BP, comparativ cu 33 luni pentru MP). Tolerabilitatea în ambele brațe de tratament a fost în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentelor respective, cu reduceri ale dozei semnificativ mai multe în brațul de tratament cu BP.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare  $t_{1/2B}$  după administrarea perfuziei i.v. cu doza de 120 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, cu durata de 30 minute la 12 subiecți a fost de 28,2 minute.

În urma perfuziei i.v. cu durata de 30 minute, volumul de distribuție central era de 19,3 l. La starea de echilibru, după injectarea în bolus i.v., volumul de distribuție a fost 15,8-20,5 l.

Peste 95% din substanță este legată de proteinele plasmatică (în principal de albumină).

### Metabolizare

O cale importantă de eliminare a bendamustinei este hidrolizarea în monohidroxi- și dihidroxi-bendamustină. Formarea de N-desmetil-bendamustină și gama-hidroxi-bendamustină prin metabolizare

hepatică implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP). O altă cale principală de metabolizare a bendamustinei implică conjugarea cu glutation.

*In vitro*, bendamustina nu inhibă CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4.

### Eliminare

Clearance-ul mediu total după administrarea perfuziei i.v. cu doza de 120 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală cu durată de 30 minute la 12 subiecți a fost de 639,4 ml/minut. Aproximativ 20% din doza administrată a fost regăsită în urină în decurs de 24 de ore. Cantitatea excretată în urină a fost în ordinea următoare: monohidroxi-bendamustină > bendamustină > dihidroxi-bendamustină > metabolitul oxidat > N-desmetil bendamustină. În bilă, sunt eliminați în principal metaboliții polari.

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu afectare tumorală hepatică în procent de 30-70% și insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie <1,2 mg/dl) proprietățile farmacocinetice nu s-au modificat. În ceea ce privește C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, ASC, t<sub>1/2B</sub>, volumul de distribuție și clearance-ul nu a existat nicio diferență semnificativă comparativ cu pacienții cu funcție hepatică și funcție renală normale. ASC și clearance-ul corporal total al bendamustinei se corelează invers proporțional cu bilirubinemia.

### Insuficiență renală

La pacienții cu clearance-ul creatininei >10 ml/minut, incluzând pacienții care efectuează ședințe de dializă, nu a fost observată nicio diferență semnificativă comparativ cu pacienții cu funcție hepatică și funcție renală normale în ceea ce privește C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, ASC, t<sub>1/2B</sub>, volumul de distribuție și clearance-ul.

### Vârștici

Au fost incluși în studiile farmacocinetice subiecți cu vârsta de până la 84 de ani. Vârșta crescută nu influențează farmacocinetica bendamustinei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar au fost semnalate la animale la valori de expunere similare cu valorile clinice de expunere și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost, după cum urmează:

Investigațiile histologice efectuate la câine au arătat hiperemie macroscopică vizibilă a mucoasei și hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal. Investigațiile microscopice au relevat modificări ample ale țesutului limfatic, indicând imunosupresie și modificări tubulare la nivelul rinichilor și testiculelor, precum și modificări atroifice, necrotice ale epiteliului prostatei.

Studiile la animale au arătat că bendamustina este embriotoxică și teratogenă.

Bendamustina induce aberații cromozomiale și are potențial mutagen atât *in vivo*, cât și *in vitro*. În studiile pe termen lung efectuate la femelele de șoarece bendamustina a avut potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol ( E 421).

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Pulberea trebuie reconstituită imediat după deschiderea flaconului.  
Concentratul reconstituit trebuie diluat imediat cu soluție de clorură de sodiu 0,9%.

#### Soluția perfuzabilă

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată timp de 3,5 ore la 25°C și timp de 2 zile la temperaturi între 2 și 8°C, în pungi din polietilenă.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie folosită imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul de păstrare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit sau diluat, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din sticlă de tip I, de culoare brună, cu capacitatea de 10 ml sau 50 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu de tip flip-off.

Flacoanele cu capacitatea de 10 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg și sunt disponibile în cutii a câte 5, 10 și 20 flacoane.

Flacoanele cu capacitatea de 50 ml conțin clorhidrat de bendamustină 100 mg și sunt disponibile în cutii cu 1 și 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

La manipularea Bendamustina Accord, trebuie evitate inhalarea, contactul cutanat sau cu mucoasele (se vor purta mănuși și haine de protecție!). Zonele contaminate ale corpului trebuie atent clătite cu apă și săpun, iar ochii trebuie clătiți cu soluție salină izotonă. Dacă este posibil, se recomandă manipularea la bancuri speciale de lucru de siguranță (flux laminar), cu folii de unică folosință impermeabile, absorbabile. Angajatele gravide trebuie excluse de la manevrarea citostaticelor.

Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile, diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrată prin perfuzie intravenoasă. Trebuie utilizată o tehnică aseptică.

##### 1. Reconstituire

Reconstituți fiecare flacon de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține clorhidrat de bendamustină 25 mg cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, prin agitare;

Reconstituți fiecare flacon de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține clorhidrat de bendamustină 100 mg cu 40 ml apă pentru preparate injectabile, prin agitare.

Concentratul reconstituit conține clorhidrat de bendamustină 2,5 mg per ml și este o soluție limpede, incoloră.

## 2. Diluare

Imediat după ce se obține o soluție limpede (de obicei, după 5-10 minute), se diluează doza totală recomandată de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă cu o soluție de NaCl 0,9% până la un volum final de aproximativ 500 ml.

Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat numai cu soluție de NaCl 0,9% și nu se poate dilua cu nicio altă soluție injectabilă.

## 3. Administrare

Soluția se administrează prin perfuzie intravenoasă, în decurs de 30-60 minute.

Flacoanele sunt de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8509/2016/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2016