

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bendamustina medac 2,5 mg/ml pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 25 mg de cloridrato de bendamustina (como cloridrato de bendamustina mono-hidratado).

Um frasco para injetáveis contém 100 mg de cloridrato de bendamustina (como cloridrato de bendamustina mono-hidratado).

1 ml de concentrado contém 2,5 mg de cloridrato de bendamustina, quando reconstituído de acordo com a secção 6.6.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de primeira linha da leucemia linfóide crónica (estádio de Binet B ou C) em doentes em que a quimioterapia em associação com fludarabina não é adequada.

Tratamento em monoterapia de doentes com linfoma não-Hodgkin indolente, que tenha progredido durante, ou no período de 6 meses após o tratamento com rituximab, ou com um regime que tenha incluído rituximab.

Tratamento de primeira linha de doentes com mais de 65 anos de idade com mieloma múltiplo (estádio II de Durie-Salmon com progressão ou estágio III), em associação com prednisona, quando não são elegíveis para transplante com células estaminais autólogas e que sofrem de neuropatia clínica à data do diagnóstico, impedindo o uso de tratamentos contendo talidomida ou bortezomib.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Monoterapia para leucemia linfóide crónica

Cloridrato de bendamustina 100 mg/m² de área de superfície corporal, no 1º e 2º dia; cada 4 semanas até 6 vezes.

Monoterapia para linfoma não-Hodgkin indolente, refratário ao rituximab

Cloridrato de bendamustina 120 mg/m² de área de superfície corporal, no 1º e 2º dia; cada 3 semanas pelo menos 6 vezes.

Mieloma múltiplo

Cloridrato de bendamustina: 120 – 150 mg/m² de área de superfície corporal, no 1º e 2º dia, e prednisona 60 mg/m² de área de superfície corporal, por via IV ou por via oral, do 1º ao 4º dia; cada 4 semanas pelo menos 3 vezes.

Compromisso hepático

Segundo os dados farmacocinéticos, não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina sérica: < 1,2 mg/dl). Recomenda-se a redução da dose em 30% nos doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina sérica: 1,2 - 3,0 mg/dl).

Não existem dados disponíveis acerca de doentes com compromisso hepático grave (valores de bilirrubina sérica de > 3,0 mg/dl) (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Segundo os dados farmacocinéticos, não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com uma depuração da creatinina de > 10 ml/min. A experiência nos doentes com compromisso renal grave é limitada.

População pediátrica

A segurança e eficácia de de cloridrato de bendamustina em crianças não foram ainda estabelecidas. Os dados atuais disponíveis não são suficientes para fazer uma recomendação sobre a posologia.

Doentes idosos

Não existe evidência da necessidade de ajustar a dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Modo de administração

Para perfusão intravenosa durante 30 – 60 minutos (ver secção 6.6).

A perfusão tem de ser administrada sob a supervisão de um médico qualificado e com experiência no uso de agentes quimioterapêuticos.

O funcionamento deficiente da medula óssea está relacionado com um aumento da toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia. O tratamento não deve ser iniciado, se os valores das contagens de leucócitos e/ou plaquetas tiverem diminuído para < 3.000/ μ l ou < 75.000/ μ l, respetivamente (ver secção 4.3).

O tratamento deve ser interrompido ou atrasado, se os valores das contagens de leucócitos tiverem diminuído para < 3.000/ μ l ou os das plaquetas para < 75.000/ μ l. O tratamento pode prosseguir quando os valores dos leucócitos tiverem aumentado para > 4.000/ μ l e os das plaquetas para > 100.000/ μ l.

O valor mínimo das contagens de leucócitos e plaquetas é atingido após 14-20 dias, com regeneração decorridas 3-5 semanas. Recomenda-se a monitorização rigorosa do hemograma durante os intervalos em que a terapêutica não está a ser administrada (ver secção 4.4).

Em caso de toxicidade não hematológica, as reduções da dose terão de basear-se nos graus mais baixos dos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) encontrados no ciclo precedente. Em caso de toxicidade CTC de grau 3, recomenda-se a redução da dose em 50%. No caso de toxicidade CTC de grau 4, recomenda-se a interrupção do tratamento.

Se um doente requerer a modificação da dose, a dose reduzida calculada individualmente tem de ser administrada no 1º e 2º dia do respetivo ciclo de tratamento.

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Durante a amamentação
- Compromisso hepático grave (bilirrubina sérica: > 3,0 mg/dl)
- Icterícia
- Supressão grave da medula óssea e alterações graves do hemograma (se os valores dos leucócitos tiverem diminuído para < 3.000/ μ l e/ou os das plaquetas para < 75.000/ μ l).
- Cirurgia major nos 30 dias anteriores ao início do tratamento
- Infecções, sobretudo envolvendo leucocitopenia
- Vacinação contra a febre-amarela

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Os doentes tratados com cloridrato de bendamustina podem apresentar mielossupressão. Na eventualidade da sua ocorrência, devem monitorizar-se as contagens de leucócitos, plaquetas, hemoglobina e neutrófilos com uma periodicidade mínima semanal. Antes do início do ciclo terapêutico seguinte, recomendam-se os seguintes parâmetros: valores das contagens de leucócitos e/ou das plaquetas > 4.000/ μ l e > 100.000/ μ l, respetivamente.

Infecções

Ocorreram infecções graves e fatais com o cloridrato de bendamustina, incluindo infecções bacterianas (sepsis, pneumonia) e infeções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), vírus da varicela zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV). Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, após a utilização de bendamustina, sobretudo em combinação com rituximab ou obinutuzumab. O tratamento com cloridrato de bendamustina pode causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) e baixas contagens de células T CD-4 positivas (células T-helper) (< 200/ μ l) durante pelo menos 7 - 9 meses após o tratamento ter terminado. A linfocitopenia e a depleção de células T CD-4 positivas são mais pronunciadas quando a bendamustina é combinada com rituximab. Os doentes que apresentam linfopenia e baixas contagens de células T CD-4 positivas após o tratamento com cloridrato de bendamustina, têm maior suscetibilidade de contrair infeções (oportunistas). Em caso de baixas contagens de células T CD-4 positivas (< 200/ μ l) deve considerar-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ). Todos os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas respiratórios durante o tratamento. Os doentes devem ser aconselhados a notificar prontamente novos sinais de infeção, incluindo febre ou sintomas respiratórios. Deve considerar-se a interrupção do tratamento com cloridrato de bendamustina caso se verifiquem sinais de infeções (oportunistas).

Tenha a LMP em consideração durante o diagnóstico diferencial em doentes com surgimento ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais. Se existir suspeita de LMP, deverão realizar-se as avaliações de diagnóstico apropriadas e interromper-se o tratamento até ser possível excluir a LMP.

Reativação da hepatite B

Verificou-se uma reativação da hepatite B em doentes que são portadores crónicos deste vírus, após estes doentes receberem cloridrato de bendamustina. Alguns casos resultaram numa falência hepática aguda ou tiveram um desfecho fatal. Os doentes devem efetuar o teste para a infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com cloridrato de bendamustina. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com resultados positivos nos testes para despiste da hepatite B (incluindo aqueles com a doença ativa) e em doentes que apresentam testes positivos para a infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitam de tratamento com cloridrato de bendamustina devem ser estreitamente

monitorizados no que diz respeito a sinais e sintomas de infecção ativa pelo VHB ao longo da terapêutica e durante vários meses após terminarem a terapêutica (ver secção 4.8).

Reações cutâneas

Foram notificadas diversas reações cutâneas. Estes episódios incluíram erupções cutâneas, reações cutâneas graves e exantema bolhoso. Com a utilização de cloridrato de bendamustina têm sido notificados casos de síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS), alguns fatais. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas destas reações pelos seus médicos e deve-lhes ser dito para procurar imediatamente assistência médica, caso desenvolvam estes sintomas. Alguns episódios ocorreram quando o cloridrato de bendamustina foi administrado em associação com outros fármacos antineoplásicos, pelo que a relação causal não foi confirmada. Nos casos em que ocorram reações cutâneas, estas podem progredir e tornar-se mais graves com a continuação do tratamento. Se as reações cutâneas forem progressivas, a administração de Bendamustina medac deve ser interrompida ou suspensa. Nas reações cutâneas graves, em que se suspeite de uma relação com o cloridrato de bendamustina, o tratamento deve ser suspenso.

Cancro da pele não melanoma

Nos estudos clínicos, observou-se um risco aumentado de cancros da pele não melanoma (basalioma e carcinoma pavimentocelular) em doentes tratados com terapêuticas que contêm bendamustina. Recomenda-se um exame periódico da pele em todos os doentes, sobretudo nos doentes com fatores de risco de cancro da pele.

Cardiopatias

Durante o tratamento com cloridrato de bendamustina, a concentração de potássio no sangue de os doentes com cardiopatias deverá ser rigorosamente monitorizada, administrando-se um suplemento de potássio quando $K^+ < 3,5$ mEq/l; devem ser efetuados ECG.

Foram notificados casos fatais de enfarto do miocárdio e insuficiência cardíaca com o tratamento com cloridrato de bendamustina. Os doentes com uma cardiopatia concomitante ou antecedentes de doenças cardíacas devem ser vigiados atentamente.

Náuseas, vômitos

Pode ser administrado um antiemético para o tratamento sintomático das náuseas e vômitos.

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada a ocorrência de síndrome de lise tumoral (SLT), associada ao tratamento com cloridrato de bendamustina, em doentes incluídos em ensaios clínicos. O início tende a dar-se nas primeiras 48 horas, após a primeira dose de cloridrato de bendamustina, e, sem intervenção, pode provocar insuficiência renal aguda e morte. Medidas preventivas, tais como uma hidratação adequada, a monitorização rigorosa dos parâmetros bioquímicos no sangue, em particular dos valores de potássio e ácido úrico e a utilização de agentes hipouricémicos (alopurinol e rasburicase), devem ser consideradas antes da terapêutica. Têm sido notificados alguns casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com a administração concomitante de bendamustina e alopurinol.

Anafilaxia

Ocorreram frequentemente reações à perfusão com cloridrato de bendamustina nos ensaios clínicos. Os sintomas são geralmente ligeiros e incluem febre, arrepios, prurido e erupções cutâneas. Em situações raras, ocorreram reações anafiláticas e anafilactoides graves. É necessário questionar os doentes acerca de eventuais sintomas sugestivos de reações à perfusão, após o seu primeiro ciclo terapêutico. Nos doentes que tenham anteriormente sofrido reações à perfusão, deverá considerar-se a utilização de medidas que previnam reações graves, incluindo a administração de anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides, nos ciclos terapêuticos subsequentes. Os doentes que tiveram reações de tipo alérgico de Grau 3 ou mais graves não voltaram a receber tratamento.

Contraceção

O cloridrato de bendamustina é teratogénico e mutagénico.

As mulheres não devem engravidar durante e pelo menos 6 meses após o tratamento. Os homens não devem conceber durante o tratamento e nos 3 meses seguintes, devendo aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes do tratamento com cloridrato de bendamustina, devido à possibilidade de infertilidade irreversível.

Extravasamento

Caso se verifique extravasamento de uma injeção, esta deve ser imediatamente interrompida. A agulha deve ser removida após uma curta aspiração. Em seguida, a zona de tecido afetada deve ser arrefecida. O braço deve ser levantado. Não está esclarecido o benefício de tratamentos adicionais, como é o caso do uso de corticosteroides.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados quaisquer estudos de interação *in vivo*.

Quando o Bendamustina medac é associado a agentes mielossuppressores, o seu efeito e/ou o efeito dos medicamentos coadministrados sobre a medula óssea pode ser potenciado. Qualquer tratamento que reduza a capacidade de desempenho do doente ou afete o funcionamento da medula óssea pode aumentar a toxicidade do Bendamustina medac.

A associação de Bendamustina medac com ciclosporina ou tacrolimus pode resultar numa imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

Os citostáticos podem reduzir a formação de anticorpos, após a vacinação com vírus vivos, e aumentar o risco de infeção, o que pode ter um resultado fatal. Este risco aumenta nos indivíduos cuja doença subjacente já provocou imunossupressão.

O metabolismo da bendamustina envolve a isoenzima 1A2 do citocromo P450 (CYP) (ver secção 5.2). Por conseguinte, existe a possibilidade de interação com inibidores da CYP1A2, como a fluvoxamina, a ciprofloxacina, o aciclovir e a cimetidina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial genotóxico de bendamustina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Bendamustina medac e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes e não sejam pais enquanto estiverem a receber Bendamustina medac e até 3 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Bendamustina medac em mulheres grávidas. Em estudos não clínicos, o cloridrato de bendamustina foi letal para embriões/fetos, teratogénico e genotóxico (ver secção 5.3). O Bendamustina medac não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. A mãe deve ser informada acerca dos riscos para o feto. Se o tratamento com Bendamustina medac for absolutamente necessário durante a gravidez ou se ocorrer uma gravidez durante o tratamento, a doente deve ser informada acerca dos riscos para o feto e monitorizada de forma rigorosa. É de ponderar a possibilidade de um aconselhamento genético.

Amamentação

Desconhece-se se a bendamustina é excretada no leite materno, pelo que Bendamustina medac é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Bendamustina medac.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre a fertilidade (ver secção 5.3). Os homens devem aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes do tratamento, devido à possibilidade de infertilidade irreversível causada pela terapêutica com Bendamustina medac.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de cloridrato de bendamustina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Foram notificados casos de ataxia, neuropatia periférica e sonolência durante o tratamento com cloridrato de bendamustina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos no sentido de evitar tarefas potencialmente perigosas, como conduzir e utilizar máquinas, no caso de sentirem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com o cloridrato de bendamustina são de natureza hematológica (leucopenia, trombopenia), toxicidades dermatológicas (reações alérgicas), sintomas constitutivos (febre) e sintomas gastrointestinais (náuseas, vómitos).

Lista das reações adversas em tabela

O quadro seguinte reflete os dados obtidos com o cloridrato de bendamustina.

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeções NE, incluindo infeção oportunista (por exemplo Herpes zoster, citomegalovírus, hepatite B)		Pneumonia por Pneumocystis jirovecii	Sepsia	Pneumonia primária atípica	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Síndrome de lise tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia NE, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Falência da medula óssea	Hemólise	
Doenças do		Hipersensibili		Reação	Choque	

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
sistema imunitário		dade NE		anafilática, reação anafilactoide	anafilático	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Insónia, tonturas		Sonolência, afonia	Disgeusia, parestesias, neuropatia sensorial periférica, síndrome anticolinérgica, afeções neurológicas, ataxia, encefalite	
Doenças cardíacas		Disfunção cardíaca, como palpitações, angina de peito, arritmias	Derrame pericárdico, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca		Taquicardia	Fibrilhação auricular
Vasculopatias		Hipotensão, hipertensão		Insuficiência circulatória aguda	Flebite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Disfunção pulmonar			Fibrose pulmonar	Pneumonite, hemorragia alveolar pulmonar
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Diarreia, obstipação, estomatite			Esofagite hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Afeções hepatobiliárias						Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia, afeções da pele NE, urticária		Eritema, dermatite, prurido, erupção maculopapular, hiperidrose		Síndrome de Stevens–Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS)*

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1. 000	Muito raros < 1/10.000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças renais e urinárias						Compromisso renal, diabetes insípida nefrogénica
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Amenorreia			Infertilidade	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação da mucosa, fadiga, pirexia	Dor, arrepios, desidratação, anorexia			Insuficiência multiorgânica	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da hemoglobina, aumento da creatinina, aumento da ureia	Aumento da AST, aumento da ALT, aumento da fosfatase alcalina, aumento da bilirrubina, hipocaliemia				

NE = Não especificado

(* = terapia combinada com rituximab)

Descrição das reações adversas selecionadas

Tem havido notificações de casos isolados de necrose após administração extravascular acidental, assim como síndrome de lise tumoral e anafilaxia.

O risco de síndrome mielodisplásica e de leucemia mieloide aguda encontra-se aumentado em doentes tratados com agentes alquilantes (incluindo a bendamustina). Pode desenvolver-se um tumor maligno secundário vários anos após a quimioterapia ter sido descontinuada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Após a administração de perfusões de 30 minutos de cloridrato de bendamustina, uma cada 3 semanas, a dose máxima tolerada (DMT) foi de 280 mg/m². Ocorreram episódios cardíacos de grau 2 CTC, compatíveis com alterações isquémicas no ECG, os quais foram considerados limitadores da dose.

Num estudo posterior, em que se administraram perfusões de cloridrato de bendamustina durante 30 minutos no 1º e 2º dia, cada 3 semanas, verificou-se que a DMT era de 180 mg/m². A toxicidade limitadora da dose foi a trombocitopenia de grau 4. A toxicidade cardíaca não foi limitadora da dose com este regime.

Antídotos

Não existe um antídoto específico. Como medidas de controlo dos efeitos secundários de natureza hematológica, pode realizar-se um transplante de medula óssea e transfusões (plaquetas, concentrado de eritrócitos) ou podem administrar-se fatores de crescimento hematológicos.

O cloridrato de bendamustina e os seus metabolitos são dialisáveis em pequeno grau.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, Citotóxicos.
Código ATC: L01AA09

O cloridrato de bendamustina é um fármaco antitumoral alquilante com atividade única. Essencialmente, o efeito antineoplásico e citocida do cloridrato de bendamustina baseia-se na ligação cruzada de cadeias simples e duplas de ADN por alquilação. Como resultado, as funções de matriz do ADN, bem como a sua síntese e reparação, são impedidas. O efeito antitumoral do cloridrato de bendamustina foi demonstrado em diversos estudos *in vitro* realizados em diferentes linhas celulares de tumores humanos (cancro da mama, cancro do pulmão de não pequenas células e de pequenas células, carcinoma dos ovários e diversos tipos de leucemia), assim como *in vivo* em diferentes modelos tumorais experimentais com tumores de ratinho, rato e de origem humana (melanoma, cancro da mama, sarcoma, linfoma, leucemia e cancro do pulmão de pequenas células).

O cloridrato de bendamustina apresentou um perfil de atividade em linhas celulares tumorais humanas, diferente do perfil de outros fármacos alquilantes. A substância ativa revelou que a resistência cruzada em linhas celulares tumorais humanas era nula ou muito baixa, com diferentes mecanismos de resistência, em parte devido a uma interação com o ADN comparativamente persistente. Além disso, foi demonstrado em ensaios clínicos que não se verifica uma resistência cruzada completa da bendamustina com antraciclina, fármacos alquilantes ou rituximab. Porém, o número de doentes avaliados é reduzido.

Leucemia linfóide crónica

A indicação para uso na leucemia linfóide crónica é corroborada por um único estudo aberto que comparou a bendamustina com o clorambucilo. Este estudo prospetivo, multicêntrico e aleatorizado incluiu 319 doentes com leucemia linfóide crónica, de estágio de Binet B ou C, sem tratamento prévio, com necessidade de terapêutica. A terapêutica de primeira linha com cloridrato de bendamustina, 100 mg/m², administrado por via IV, no 1º e 2º dia (BEN), foi comparada com o tratamento com clorambucilo, 0,8 mg/kg, no 1º e 15º dia (CLB), durante 6 ciclos, em ambos os braços do estudo. Os doentes receberam alopurinol para prevenir a síndrome de lise tumoral.

Os doentes tratados com BEN apresentaram uma sobrevida média sem progressão significativamente mais prolongada do que os doentes que efetuaram tratamento com CLB (21,5 *versus* 8,3 meses,

$p < 0,0001$ no último seguimento). A sobrevida global não apresentou uma diferença estatisticamente significativa (média não atingida). A duração média da remissão foi de 19 meses com BEN e de 6 meses com o tratamento à base de CLB ($p < 0,0001$). A avaliação da segurança em ambos os braços de tratamento não revelou quaisquer efeitos indesejáveis inesperados quanto à sua natureza e frequência. A dose de BEN foi reduzida em 34 % dos doentes. O tratamento com BEN foi descontinuado em 3,9 % dos doentes devido a reações alérgicas.

Linfoma não-Hodgkin indolente

A indicação para tratamento do linfoma não-Hodgkin indolente baseou-se em dois ensaios de fase II não controlados. No estudo piloto aberto, multicêntrico e prospetivo, 100 doentes com linfoma não-Hodgkin indolente de células B, refratários à monoterapia ou à terapêutica de associação com rituximab, foram tratados exclusivamente com BEN. Os doentes tinham recebido, em média, 3 regimes anteriores de quimioterapia ou terapêutica biológica. A média do número de regimes anteriores com rituximab foi de 2. Os doentes não tinham manifestado resposta ou tinha havido progressão do linfoma no período de 6 meses, após o tratamento com rituximab. A dose de BEN foi de 120 mg/m², administrada por via IV no 1º e 2º dia, planeada para, pelo menos, 6 ciclos. A duração do tratamento dependeu da resposta (6 ciclos planeados). A taxa global de resposta foi de 75 %, incluindo 17% de resposta completa (RC e RCnc) e 58 % de resposta parcial, avaliadas por uma comissão de revisão independente. A duração média da remissão foi de 40 semanas. A BEN foi geralmente bem tolerada quando administrada nesta dose e regime.

A indicação é ainda apoiada por outro estudo aberto, multicêntrico e prospetivo que incluiu 77 doentes. O universo de doentes foi mais heterogéneo, incluindo: linfomas não-Hodgkin de células B, indolentes ou transformados, refratários ao rituximab em monoterapia ou numa terapêutica de associação. Os doentes não tinham apresentado resposta ou tinha havido progressão no período de 6 meses, ou tinham apresentado uma reação adversa ao tratamento anterior com rituximab. Os doentes tinham recebido, em média, 3 regimes anteriores de quimioterapia ou terapêutica biológica. O número de regimes anteriores com rituximab tinha sido, em média, de 2. A taxa global de resposta foi de 76 %, com uma duração média da resposta de 5 meses (29 [IC a 95 %: 22,1; 43,1] semanas).

Mieloma múltiplo

Num estudo aberto, aleatorizado, multicêntrico e prospetivo foram incluídos 131 doentes com mieloma múltiplo avançado (estádio de Durie-Salmon II com progressão ou estágio III). A terapêutica de primeira linha com cloridrato de bendamustina em associação com prednisona (BP), foi comparada com o tratamento com melfalano e prednisona (MP). A dose utilizada foi de 150 mg/m² de cloridrato de bendamustina, por via IV, no 1º e 2º dia, ou de 15 mg/m² de melfalano, por via IV, no 1º dia, cada um destes em associação com prednisona. A duração do tratamento dependeu da resposta e, em média, foi de 6,8 ciclos no grupo BP e de 8,7 ciclos no grupo MP.

Os doentes tratados com BP apresentaram uma sobrevida média sem progressão mais prolongada do que os doentes tratados com MP (15 [IC 95 %: 12-21] *versus* 12 [IC 95 %: 10-14] meses), $p = 0,0566$). O tempo médio até à falha do tratamento foi de 14 meses com BP e de 9 meses com o tratamento à base de MP. A duração da remissão foi de 18 meses com BP e de 12 meses com o tratamento à base de MP. A diferença da sobrevida global não foi significativamente diferente (35 meses com BP *versus* 33 meses com MP). A tolerabilidade em ambos os braços de tratamento foi coerente com o perfil de segurança conhecido dos respetivos medicamentos, com um número de reduções da dose significativamente maior no braço BP.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A semivida de eliminação $t_{1/2\beta}$ em 12 indivíduos, após 30 minutos de perfusão IV de 120 mg/m² de área, foi de 28,2 minutos.

Após 30 minutos de perfusão IV, o volume de distribuição central era de 19,3 l. Em condições de estado estacionário, após a injeção por bólus IV, o volume de distribuição foi de 15,8 - 20,5 l. Mais de 95 % da substância encontra-se ligada às proteínas plasmáticas (sobretudo à albumina).

Biotransformação

Uma das principais vias de depuração da bendamustina é a hidrólise em monohidroxibendamustina e di-hidroxibendamustina. A formação de N-desmetilbendamustina e gama-hidroxibendamustina por metabolismo hepático envolve a isoenzima 1A2 do citocromo P450 (CYP). Outra das vias importantes do metabolismo da bendamustina envolve a conjugação com a glutatona.

In vitro, a bendamustina não inibe as isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4.

Eliminação

A depuração total média após 30 minutos de perfusão IV de 120 mg/m² de área corporal, em 12 indivíduos, foi de 639,4 ml/minuto. Cerca de 20 % da dose administrada foi recuperada inalterada na urina, nas 24 horas seguintes. Por ordem decrescente de quantidade na urina, detetou-se mono-hidroxibendamustina > bendamustina > di-hidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. Os metabolitos polares (conjugados) são eliminados sobretudo na bÍlis.

Compromisso hepático

Em doentes com 30 - 70% de infestação tumoral hepática e compromisso hepático ligeiro (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), o comportamento farmacocinético não se alterou. Em termos de C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volume de distribuição e depuração, não houve diferenças significativas face a doentes com função hepática e renal normais. A AUC e a depuração total do organismo da bendamustina são inversamente proporcionais à bilirrubina sérica.

Compromisso renal

Em termos de C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volume de distribuição e depuração, não se verificaram diferenças significativas entre doentes com depuração da creatinina > 10 ml/min, incluindo doentes dependentes de diálise, e doentes com função hepática e renal normais.

Indivíduos idosos

Nos estudos farmacocinéticos, foram incluídos indivíduos até aos 84 anos de idade. A idade mais avançada não influencia a farmacocinética da bendamustina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Os exames histológicos em cães relevaram hiperemia da mucosa visível macroscopicamente e hemorragia no trato gastrointestinal. Os exames microscópicos relevaram alterações extensas do tecido linfático, indicando imunossupressão e alterações tubulares dos rins e testículos, bem como alterações atroficas e necróticas do epitélio da próstata.

Os estudos em animais indicaram que a bendamustina é embriotóxica e teratogénica.

A bendamustina induz aberrações cromossómicas e é mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. Em estudos de longa duração em ratinhos fêmea, a bendamustina é carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Solução para perfusão

Após reconstituição e diluição, está demonstrada a estabilidade físico-química durante 3,5 horas, a 25 °C e HR a 60 %, e durante 2 dias, entre 2 °C e 8 °C, em sacos de polietileno.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder normalmente as 24 horas, a 2 °C – 8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição (etc.) tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis em vidro âmbar de tipo I de 25 ml, com tampa de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio de abertura fácil.

Frasco para injetáveis em vidro âmbar de tipo I de 50 ml, com tampa de borracha de bromobutilo e cápsula de alumínio de abertura fácil.

Os frascos para injetáveis de 25 ml contêm 25 mg de cloridrato de bendamustina e são fornecidos em embalagens de 1, 5 e 10 unidades.

Os frascos para injetáveis de 50 ml contêm 100 mg de cloridrato de bendamustina e são fornecidos em embalagens de 1 e 5 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando se manuseia cloridrato de bendamustina, deve evitar-se a sua inalação, contacto com a pele ou com as mucosas (utilizar luvas e vestuário de proteção!). As zonas do corpo contaminadas devem ser cuidadosamente lavadas com água e sabão e os olhos lavados com soro fisiológico. Se possível, recomenda-se o trabalho em bancadas com segurança especial (fluxo laminar) com película descartável, absorvente e impermeável a líquidos. As funcionárias grávidas devem ser excluídas do manuseamento de citostáticos.

O pó para concentrado para solução para perfusão tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis, diluído com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável e depois administrado por perfusão intravenosa. Deve utilizar-se uma técnica asséptica.

1. Reconstituição

O pó deve ser reconstituído imediatamente após a abertura do frasco para injetáveis.

Reconstituir cada frasco para injetáveis de Bendamustina medac, contendo 25 mg de cloridrato de bendamustina, com 10 ml de água para preparações injetáveis, agitando.

Reconstituir cada frasco para injetáveis de Bendamustina medac, contendo 100 mg de cloridrato de bendamustina, com 40 ml de água para preparações injetáveis, agitando.

O concentrado reconstituído contém 2,5 mg de cloridrato de bendamustina por ml e apresenta-se como uma solução transparente e incolor.

2. Diluição

Logo que se obtenha uma solução transparente (normalmente após 5 - 10 minutos), diluir imediatamente a dose total recomendada de Bendamustina medac com solução de NaCl a 0,9 % até perfazer um volume final de cerca de 500 ml.

Bendamustina medac tem de ser diluído com NaCl a 0,9 % e não com qualquer outra solução injetável.

3. Administração

A solução é administrada por perfusão intravenosa durante 30 - 60 minutos.

Os frascos para injetáveis são de uso único.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10 ml (1 unidade): 5651773
10 ml (5 unidades): 5651757
10 ml (10 unidades): 5651807
40 ml (1 unidade): 5651815
40 ml (5 unidades): 5651765

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02.06.2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2023