

BENALQ[®]

Teva Farmacêutica Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável para infusão

25 mg e 100 mg

Bula do Profissional



BENALQ®
cloridrato de bendamustina
25 mg e 100 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável para infusão.

BENALQ® (cloridrato de bendamustina) é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 25 mg ou 100 mg.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de BENALQ® 25 mg contém:

cloridrato de bendamustina..... 25 mg*

Excipientes q.s.p..... 1 frasco-ampola

* Cada frasco-ampola contém 25 mg de cloridrato de bendamustina que correspondem a 22,7 mg de bendamustina.

Excipiente: manitol.

Cada frasco-ampola de BENALQ® 100 mg contém:

cloridrato de bendamustina..... 100 mg*

Excipientes q.s.p..... 1 frasco-ampola

* Cada frasco-ampola contém 100 mg de cloridrato de bendamustina que correspondem a 90,8 mg de bendamustina.

Excipiente: manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BENALQ® (cloridrato de bendamustina) é indicado para:

- tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (estágio B ou C de Binet) que não receberam terapia anterior e não são elegíveis para terapia à base de fludarabina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Leucemia linfocítica crônica (LLC)

A indicação de uso em leucemia linfocítica crônica é baseada em um estudo aberto comparando a bendamustina com a clorambucila. No estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, foram incluídos 319 pacientes com leucemia linfocítica crônica estágio B ou C de Binet, não tratados previamente. A terapia de primeira linha com o cloridrato de bendamustina (BEN) na dose de 100 mg/m² por via intravenosa (IV) nos dias 1 e 2, foi comparada ao tratamento com 0,8 mg/kg de clorambucila (CLB) nos dias 1 e 15, por 6 ciclos em ambos os braços do estudo. Os pacientes receberam alopurinol para prevenir a síndrome de lise tumoral.

Os pacientes tratados com BEN apresentaram sobrevida livre de progressão mediana significativamente mais longa que os pacientes tratados com CLB (21,5 versus 8,3 meses, $p < 0,0001$ no último acompanhamento). A duração mediana da remissão é 19 meses com o tratamento com BEN e 6 meses com CLB ($p < 0,0001$). A sobrevida global não foi, do ponto de vista estatístico, significativamente diferente (mediana não alcançada com a bendamustina versus 65,4 meses com CLB; $p = 0,16$). A avaliação de segurança em ambos os braços do tratamento não revelou quaisquer eventos adversos não esperados quanto

à natureza e à frequência. A dose de BEN foi reduzida em 34% dos pacientes. O tratamento com BEN foi descontinuado em 3,9% dos pacientes devido a reações alérgicas.

Referências bibliográficas:

1. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine versus chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4378-84.
2. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia - consistent superiority over chlorambucil in elderly patients and across clinically defined risk groups. American Society of Hematology, 51st Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, 5 – 8 December 2009 [poster 2367].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A bendamustina é um agente antitumoral alquilante com atividade única, contendo um anel benzimidazol do tipo purina. O efeito antineoplásico e citocida da bendamustina é baseado, essencialmente, em uma ligação cruzada das fitas simples e duplas do DNA por meio de alquilação. Como resultado, as funções da matriz do DNA e a síntese e reparação do DNA são prejudicadas. A bendamustina é um agente ativo contra células quiescentes e em divisão.

O mecanismo de ação exato da bendamustina permanece desconhecido.

O efeito antitumoral do cloridrato de bendamustina foi demonstrado por vários estudos *in vitro* em diferentes linhagens de células tumorais humanas (câncer de mama, câncer de pulmão de pequenas e não-pequenas células, carcinoma de ovário e diferentes leucemias) e *in vivo* em diferentes modelos experimentais de tumor, com tumores de origem de camundongo, rato e homem (melanoma, câncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia e câncer de pulmão de pequenas células).

Em linhagens de células tumorais humanas, o cloridrato de bendamustina mostrou um perfil de atividade diferente de outros agentes alquilantes. A substância ativa revelou resistência cruzada muito baixa ou nenhuma resistência em linhagens de células tumorais humanas com diferentes mecanismos de resistência, pelo menos em parte, devido à interação relativamente persistente com o DNA.

Adicionalmente, os estudos clínicos demonstraram que não há resistência cruzada completa da bendamustina com antraciclinas, agentes alquilantes ou rituximabe. No entanto, o número de pacientes avaliados é pequeno.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Depois da infusão IV por 30 minutos, o volume central de distribuição foi 19,3 L. Nas condições do estado de equilíbrio depois de injeção IV em bolus, o volume de distribuição foi 15,8-20,5 L.

Mais de 95% da substância está ligada às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina).

Metabolismo

A principal via de depuração da bendamustina é a hidrólise para monohidroxi-bendamustina e dihidroxi-bendamustina. A formação de N-desmetil-bendamustina e gama-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático envolve a isoenzima 1A2 do citocromo P450 (CYP). Outra via importante de metabolismo da bendamustina envolve a conjugação com glutatona.

In vitro, a bendamustina não inibe a CYP 1A2, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 e CYP 3A4.

Eliminação

A meia-vida de eliminação, $t_{1/2\beta}$, depois da infusão de 120 mg/m² por 30 minutos em 12 indivíduos, foi 28,2 minutos. A depuração total média para 12 sujeitos, depois de infusão IV de 120 mg/m² da área de superfície corporal durante 30 minutos, foi 639,4 mL/minuto. Cerca de 20% da dose administrada foi recuperada na urina dentro de 24 horas. As quantidades excretadas na urina foram, na ordem: monohidroxi-bendamustina

> bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabólito oxidado > N-desmetil-bendamustina. Os metabólitos primariamente polares são eliminados na bile.

Insuficiência hepática

Em pacientes com 30-70% de acometimento tumoral do fígado e insuficiência hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL), o comportamento farmacocinético não foi alterado. Não houve diferença significativa para os pacientes com funções hepática e renal normais com relação à $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volume de distribuição e depuração. A AUC e a depuração corporal total da bendamustina têm correlação inversa com a bilirrubina sérica.

Insuficiência renal

Em pacientes com depuração da creatinina >10 mL/min, incluindo pacientes dependentes de diálise, não foi observada diferença significativa comparados aos pacientes com funções hepática e renal normais com relação à $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volume de distribuição e depuração.

Pacientes idosos

Indivíduos com até 84 anos de idade foram incluídos nos estudos de farmacocinética. A idade mais avançada não influencia a farmacocinética da bendamustina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da fórmula;
- durante a amamentação;
- insuficiência hepática moderada (AST ou ALT 2,5 a 10 x LSN e bilirrubina total 1,5 a 3 x LSN) e grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL);
- pacientes com depuração de creatinina < 40 mL/min;
- icterícia;
- supressão grave da medula óssea e alterações graves na contagem de células sanguíneas (contagem de leucócitos < 3.000/ μ L e de plaquetas < 75.000/ μ L);
- cirurgia de grande porte menos de 30 dias antes do início do tratamento;
- infecções envolvendo especialmente leucocitopenia;
- vacinação contra a febre amarela 6 meses antes ou 6 meses após o tratamento com cloridrato de bendamustina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mielossupressão

Os pacientes tratados com o cloridrato de bendamustina podem apresentar mielossupressão (falência da medula óssea). No evento de mielossupressão relacionada ao tratamento, os leucócitos, as plaquetas, a hemoglobina e neutrófilos devem ser monitorados e reavaliados antes do início do próximo ciclo de tratamento. Antes do início do próximo ciclo de terapia, os seguintes parâmetros são recomendados: leucócitos > 4.000/ μ L e/ou plaquetas > 100.000/ μ L.

Mielossupressão relacionada ao tratamento pode requerer um ajuste de dose e/ou atraso na dose.

O tratamento com cloridrato de bendamustina pode causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ L) e baixa contagem de células T CD4 positivas (linfócito T auxiliar) (< 200/ μ L) durante pelo menos 7-9 meses após a conclusão do tratamento. A linfocitopenia e a depleção de células T CD4 positivas são mais pronunciadas quando a bendamustina é combinada com o rituximabe. Os pacientes com linfopenia e baixa contagem de células T CD4 positivas após o tratamento com cloridrato de bendamustina são mais suscetíveis a infecções (oportunistas).

O cloridrato de bendamustina não deve ser usado durante supressão severa da medula óssea e alterações severas das contagens sanguíneas (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Infecções

Infecções graves e fatais, incluindo sepse fatal, ocorreram com o tratamento com bendamustina. Essas infecções incluíram infecções bacterianas (pneumonia) e infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis Jirovecii* (PJP), vírus *Varicela Zoster* (VZV) e *Citomegalovirus* (CMV). Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, foram reportados após o uso de bendamustina, principalmente em combinação com rituximabe ou obinutuzumabe. Os pacientes com linfopenia e baixa contagem de células T CD4 positivas após o tratamento com cloridrato de bendamustina são mais suscetíveis a infecções (oportunistas). Em caso de baixa contagem de células T CD4 positivas ($< 200/\mu\text{L}$), a profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) deve ser considerada. Todos os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas respiratórios ao longo do tratamento. A interrupção do cloridrato de bendamustina deve ser considerada se houver sinais de infecções (oportunistas). Considere LMP no diagnóstico diferencial em pacientes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou agravados. Se houver suspeita de LMP, avaliações apropriadas devem ser realizadas e o tratamento suspenso até que a LMP seja excluída.

Reações cutâneas

Várias reações de pele foram relatadas. Estes eventos incluíram erupção cutânea, reações cutâneas tóxicas e exantema bolhoso. Casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), alguns fatais, também foram relatados. Alguns eventos de SJS e TEN ocorreram quando o cloridrato de bendamustina foi administrado concomitantemente com alopurinol ou quando o cloridrato de bendamustina foi administrado em combinação com outros agentes anticancerígenos. Foram notificados casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) com o uso de cloridrato de bendamustina em combinação com rituximabe. Ao ocorrer reações cutâneas, elas podem ser progressivas e de maior gravidade com tratamentos adicionais; por isso, pacientes com reações cutâneas devem ser monitorados de perto. Se as reações cutâneas forem severas ou progressivas, cloridrato de bendamustina deve ser interrompido ou descontinuado. Para reações cutâneas graves, o tratamento deve ser descontinuado se houver suspeita de relação com o cloridrato de bendamustina.

Pacientes com distúrbios cardíacos

Durante o tratamento com o cloridrato de bendamustina, a concentração de potássio sérico deve ser monitorada cuidadosamente e suplementação de potássio deve ser administrada quando $\text{K}^+ < 3,5 \text{ mEq/L}$, e uma avaliação por ECG deve ser realizada.

Foram relatados casos fatais de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca com o tratamento com bendamustina, além do risco de arritmias cardíacas associadas à fibrilação atrial. Pacientes com histórico de ou doença cardíaca concomitante devem ser observados de perto.

Náusea/vômito

Um antiemético pode ser administrado para o tratamento sintomático da náusea e do vômito.

Síndrome da lise tumoral

Síndrome da lise tumoral associada ao tratamento com cloridrato de bendamustina foi relatada em pacientes em estudos clínicos. O início tende a ocorrer dentro de 48 horas após a primeira dose de cloridrato de bendamustina e, sem intervenção, pode levar à insuficiência renal aguda e ao óbito. Medidas preventivas incluem estado adequado da volemia, monitoramento rigoroso da química sanguínea, particularmente dos níveis de potássio e ácido úrico. O uso de alopurinol durante a primeira e a segunda semana de tratamento com cloridrato de bendamustina pode ser considerado, mas não necessariamente como padrão.

Anafilaxia

Reações à infusão do cloridrato de bendamustina ocorreram frequentemente nos estudos clínicos. Os sintomas são, em geral, leves e incluem febre, calafrios, prurido e erupção cutânea. Em raras ocasiões, ocorreram reações anafiláticas e anafilactoides graves. Os pacientes devem ser questionados sobre sintomas sugestivos de reações à infusão depois do primeiro ciclo de tratamento. Medidas para evitar reações graves, incluindo administração de anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides, devem ser consideradas em ciclos subsequentes em pacientes que apresentaram reações à infusão anteriormente.

Os pacientes que apresentaram reações do tipo alérgica de grau 3 ou pior não receberam a medicação novamente.

Contracepção

O cloridrato de bendamustina é teratogênico e mutagênico. As mulheres não devem ficar grávidas durante o tratamento.

Mulheres férteis devem usar medidas contraceptivas altamente eficazes enquanto estiverem sob tratamento com cloridrato de bendamustina. Aquelas que utilizam métodos hormonais de controle de natalidade, devem adicionar um método de barreira. Não existem estudos de interação de cloridrato de bendamustina com contraceptivos hormonais. Os pacientes homens não devem ter filhos durante e até 6 meses após o tratamento. É aconselhável procurar orientações sobre conservação do sêmen antes do tratamento com cloridrato de bendamustina devido a uma possível infertilidade irreversível.

Extravasamento

Em caso de extravasamento a administração deve ser interrompida imediatamente. A agulha deve ser removida depois de uma pequena aspiração. Depois disso, a área afetada do tecido deve ser resfriada. O braço deve ser elevado. Tratamentos adicionais, como o uso de corticosteroides, não apresentam benefício claro.

Câncer de pele não melanoma

Em estudos clínicos, foi observado um risco aumentado de câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) em pacientes tratados com terapias contendo bendamustina. O exame periódico da pele é recomendado para todos os pacientes, especialmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele.

Outras neoplasias

Há relatos de tumores secundários, incluindo síndrome mielodisplásica, distúrbios mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda e carcinomas brônquicos. A associação com a terapia com bendamustina não foi determinada.

Reativação de Hepatite B

A reativação da hepatite B em pacientes que são portadores crônicos deste vírus ocorreu depois que esses pacientes receberam cloridrato de bendamustina. Alguns casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou desfecho fatal. Os pacientes devem ser testados para infecção por VHB antes de iniciar o tratamento com cloridrato de bendamustina. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com cloridrato de bendamustina devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de infecção ativa do VHB durante a terapia e por vários meses após o término da terapia (vide “Reações adversas”).

Informação pré-clínica

Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico, foram as seguintes: Investigações histológicas em cães mostraram hiperemia da mucosa e hemorragia no trato gastrointestinal, visíveis macroscopicamente. As investigações microscópicas mostraram alterações extensas do tecido linfático, indicando imunossupressão e alterações tubulares dos rins e testículos, assim como alterações necróticas e atróficas do epitélio prostático.

Estudos em animais mostraram que a bendamustina é embriotóxica e teratogênica.

A bendamustina induz aberrações cromossômicas e é mutagênica *in vivo*, assim como *in vitro*. A bendamustina é carcinogênica em estudos de longo prazo em fêmeas de camundongos.

Insuficiência hepática

Com base nos dados de farmacocinética, não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL).

Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL)(vide “Contraindicações”). Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática leve. cloridrato de bendamustina não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada (AST ou ALT 2,5 a 10 x LSN e bilirrubina total 1,5 a 3 x LSN) e grave (bilirrubina total > 3 x LSN).

Insuficiência renal

A experiência em pacientes com insuficiência renal grave é limitada. Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

O cloridrato de bendamustina não deve ser usado em pacientes com depuração de creatinina < 40 mL/min.

Pacientes pediátricos

Como há dados limitados, a segurança e eficácia da bendamustina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não há evidências de que ajustes da dose sejam necessários em pacientes idosos (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Pacientes com até 84 anos de idade foram incluídos nos estudos clínicos. Para a indicação de LLC a idade máxima de pacientes incluídos foi de 83 anos.

A taxa de resposta global para pacientes mais novos que 65 anos de idade foi 70% (n=82) para bendamustina e 30% (n=69) para clorambucil. A taxa de resposta global para pacientes de 65 anos ou mais foi 47% (n=71) para bendamustina e 22% (n=79) para clorambucil.

Em pacientes mais novos que 65 anos de idade, a sobrevida livre de progressão mediana foi 19 meses no grupo de bendamustina e 8 meses no grupo de clorambucil. Em pacientes com 65 anos ou mais, a sobrevida livre de progressão mediana foi 12 meses no grupo de bendamustina e 8 meses no grupo de clorambucil.

Gravidez (Categoria D), amamentação e fertilidade

- Gravidez

Os dados do uso de cloridrato de bendamustina em mulheres grávidas são insuficientes. Em estudos pré-clínicos, bendamustina foi letal para o embrião e o feto, teratogênico e genotóxico (vide “Informação pré-clínica”). Estudos em animais revelaram malformações esqueléticas e viscerais (exencefalia, fenda palatina, deformidades da coluna vertebral e costela acessória) e redução do peso fetal. Mulheres com potencial para engravidar devem realizar teste de gravidez antes e usar métodos contraceptivos eficazes durante e 6 meses após o tratamento com cloridrato de bendamustina. O cloridrato de bendamustina não deve ser usado durante a gravidez exceto se o benefício supera os riscos. A mãe deve ser informada sobre o risco para o feto. Se o tratamento com cloridrato de bendamustina for absolutamente necessário durante a gestação, ou se ocorrer gravidez durante o tratamento, a paciente deve ser informada sobre os riscos para o feto e ser acompanhada com cuidado. A possibilidade de aconselhamento genético deve ser considerada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Amamentação

Não se sabe se a bendamustina é excretada no leite materno. Portanto, cloridrato de bendamustina é contraindicado durante a lactação (vide “Contraindicações”). A lactação deve ser interrompida durante o tratamento com cloridrato de bendamustina.

- Fertilidade

Homens em tratamento com bendamustina são aconselhados a não engravidarem suas parceiras durante e por 6 meses após o fim do tratamento. Aconselhamento sobre a conservação do esperma é recomendado

antes do início do tratamento devido à possibilidade de infertilidade irreversível após o tratamento com cloridrato de bendamustina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos da bendamustina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, ataxia, neuropatia periférica e sonolência foram relatadas durante o tratamento com cloridrato de bendamustina (vide “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser instruídos a evitar realizar tarefas potencialmente perigosas, como dirigir e operar máquinas, caso apresentem estes sintomas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação *in vivo*.

Quando cloridrato de bendamustina é combinado com agentes mielossupressores, o efeito de cloridrato de bendamustina e/ou dos medicamentos coadministrados sobre a medula óssea pode ser potencializado. Qualquer tratamento que reduza o estado de desempenho do paciente ou que afete a função da medula óssea pode aumentar a toxicidade de cloridrato de bendamustina. A associação de cloridrato de bendamustina com ciclosporina ou tacrolimo pode resultar em imunossupressão excessiva com risco de linfo-proliferação. Agentes citostáticos podem reduzir a formação de anticorpos após a imunização com vacinas de vírus vivos e aumentar o risco de infecção, podendo levar a um desfecho fatal. Este risco é aumentado em indivíduos que já são imunodeprimidos por sua doença subjacente.

O metabolismo da bendamustina envolve a isoenzima 1A2 do citocromo P450 (CYP) (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Portanto, existe potencial para interação com inibidores da CYP1A2 tais como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir e cimetidina.

Indutores da CYP1A2, por exemplo, omeprazol e o cigarro, têm potencial para diminuir as concentrações plasmáticas de bendamustina e aumentar as concentrações plasmáticas de seus metabólitos ativos. Deve-se ter cuidado, ou tratamentos alternativos devem ser considerados, se houver necessidade de tratamento concomitante com inibidores ou indutores da CYP1A2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar BENALQ® (cloridrato de bendamustina) em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução para infusão

O pó liofilizado deve ser reconstituído imediatamente com água para injetáveis após a abertura do frasco-ampola. A solução reconstituída deve ser diluída imediatamente em solução de cloreto de sódio 0,9%.

Após preparo, administrar a solução para infusão imediatamente. Nos casos em que o uso imediato não for possível, manter a solução para infusão por até 3,5 horas a 25°C, ou por até 2 dias sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e protegida da luz, em bolsas de polietileno.

Aspecto físico

BENALQ® é um pó liofilizado branco a esbranquiçado. Após a reconstituição, a solução apresenta-se límpida, incolor a amarelo-esverdeado claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Ao manusear o BENALQ® (cloridrato de bendamustina), usar luvas e roupas de proteção para evitar a inalação ou o contato com a pele ou mucosas. As partes do corpo contaminadas devem ser lavadas cuidadosamente com água e sabão, os olhos devem ser lavados com solução salina fisiológica. Se possível, recomenda-se trabalhar em bancadas especiais de segurança (fluxo laminar) com lâmina descartável absorvente, impermeável a líquidos.

Gestantes não devem manusear o produto.

O pó liofilizado para solução injetável para infusão deve ser reconstituído com água para injetáveis, diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% (9 mg/mL) e administrado por infusão intravenosa. Devem ser usadas técnicas de assepsia.

1. Reconstituição

Reconstituir cada frasco-ampola de BENALQ® contendo 25 mg de cloridrato de bendamustina com 10 mL de água para injetáveis e agitar.

Reconstituir cada frasco-ampola de BENALQ® contendo 100 mg de cloridrato de bendamustina com 40 mL de água para injetáveis e agitar.

O pó liofilizado reconstituído contém 2,5 mg de cloridrato de bendamustina por mL e é uma solução límpida incolor a amarelo-esverdeado claro.

2. Diluição

Assim que uma solução límpida for obtida (em geral, em até 5 minutos), diluir a dose total recomendada de BENALQ® imediatamente em solução de cloreto de sódio 0,9% para produzir um volume final de aproximadamente 500 mL.

O cloridrato de bendamustina deve ser diluído somente em cloreto de sódio 0,9%. Não usar nenhuma outra solução injetável para diluir o medicamento.

3. Administração

A solução é administrada por infusão intravenosa durante 30 a 60 minutos. Os frascos-ampola são de uso único.

O produto não utilizado ou a sobra do produto deve ser descartado de acordo com os requisitos apropriados.

Posologia

Indicação	Posologia
Leucemia linfocítica crônica (LLC)	100 mg/m ² nos dias 1 e 2 de um ciclo de 28 dias, até no máximo 6 ciclos.

O tratamento deve ser interrompido ou adiado se os valores de leucócitos e/ou plaquetas caírem para < 3.000/μL ou < 75.000/μL, respectivamente. O tratamento pode ser continuado depois que a contagem de leucócitos aumentar para > 4.000/μL e de plaquetas para > 100.000/μL.

O valor mais baixo (Nadir) de leucócitos e plaquetas é alcançado depois de 14-20 dias, com regeneração depois de 3-5 semanas. Durante os intervalos livres de tratamento, o monitoramento rigoroso das contagens sanguíneas é recomendado.

No caso de toxicidade não hematológica, as reduções da dose devem ser baseadas no pior grau dos critérios comuns de toxicidade (CTC) no ciclo anterior. Uma redução de 50% da dose é recomendada no caso de toxicidade grau 3. A interrupção do tratamento é recomendada no caso de toxicidade de grau 4.

Se o paciente necessitar de modificação da dose, a dose reduzida calculada individualmente deve ser administrada no dia 1 e 2 do respectivo ciclo de tratamento.

Insuficiência hepática

Com base nos dados de farmacocinética, não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL). Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência

hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL). Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática leve. BENALQ® não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada (AST ou ALT 2,5 a 10 x LSN e bilirrubina total 1,5 a 3 x LSN) e grave (bilirrubina total > 3 x LSN).

Insuficiência renal

A experiência em pacientes com insuficiência renal grave é limitada. Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

O cloridrato de bendamustina não deve ser usado em pacientes com depuração de creatinina < 40 mL/min.

Pacientes pediátricos

Como há dados limitados, a segurança e eficácia da bendamustina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não há evidências de que ajustes da dose sejam necessários em pacientes idosos.

A taxa de resposta global para pacientes mais novos que 65 anos de idade foi 70% (n=82) para bendamustina e 30% (n=69) para clorambucil. A taxa de resposta global para pacientes de 65 anos ou mais foi 47% (n=71) para bendamustina e 22% (n=79) para clorambucil.

Em pacientes mais novos que 65 anos de idades, a sobrevida livre de progressão mediana foi 19 meses no grupo de bendamustina e 8 meses no grupo de clorambucil. Em pacientes com 65 anos ou mais, a sobrevida livre de progressão mediana foi 12 meses no grupo de bendamustina e 8 meses no grupo de clorambucil.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a seguir foram observadas em pacientes tratados com cloridrato de bendamustina.

Após a injeção acidental no tecido ao invés de um vaso sanguíneo (injeção extravascular), foram observadas alterações de tecido (necroses) muito raramente. A ardência no local de punção da agulha de infusão poderá representar um sinal de uma administração fora do vaso sanguíneo. As consequências de uma administração deste tipo poderão ser dores e lesões cutâneas de difícil cicatrização.

Havendo uma interferência na função da medula óssea, a dosagem do BENALQ® (cloridrato de bendamustina) será determinada novamente pelo médico. Em geral, a função da medula óssea se normaliza novamente após o tratamento. A função da medula óssea prejudicada aumenta o risco de infecções e sangramentos.

Reação muito comum (> 1/10):

Infecções e infestações: infecções, infecção por herpes zoster/simplex, infecção pulmonar e do trato respiratório superior;

Distúrbios cardiovasculares: dispneia; Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômitos;

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia, redução da hemoglobina no sangue, trombocitopenia, linfopenia (incluindo contagem de CD4 diminuída), neutropenia febril;

Investigações: redução da hemoglobina no sangue, aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue;

Distúrbios gerais e condições no local de administração: pirexia, fadiga, inflamação de mucosa.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

Infecções e infestações: pneumonia, infecção do trato urinário, infecção por citomegalovírus;

Distúrbios cardiovasculares: distúrbios do ritmo cardíaco (arritmia, palpitações, *Angina pectoris*, fibrilação atrial), hipotensão, hipertensão, distúrbios da função cardíaca (insuficiência cardíaca), rubor, dor torácica;

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, constipação, estomatite;

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia, hipocalemia, desidratação;

Distúrbios do sistema musculoesquelético: dores;

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatite, urticária, alterações cutâneas, queda de cabelo, alopecia;

Distúrbios psiquiátricos: insônia;
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: distúrbio da função pulmonar, tosse;
Distúrbios do sistema reprodutivo: amenorreia;
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia, neutropenia, hemorragias, eosinofilia;
Distúrbios gerais e condições no local de administração: dor, calafrios, desidratação, anorexia, edema;
Distúrbios do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral;
Investigações: aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, aumento de fosfatase alcalina, aumento de bilirrubina no sangue, hipocalemia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100):

Distúrbios cardiovasculares: derrame pericárdico.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1000):

Infecções e infestações: septicemia;
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, reação anafilatoide;
Distúrbios da pele e do tecido cutâneo: eritema, dermatite, prurido, exantema maculopapular, hiperidrose;
Distúrbios do sistema nervoso: sonolência; afonia;
Distúrbios vasculares: choque circulatório.

Reação muito rara (> 1/10.000):

Infecções e infestações: pneumonia atípica;
Distúrbios gastrointestinais: hemorragias estomacais ou intestinais, esofagite hemorrágica;
Distúrbios do sistema cardiovascular: taquicardia, infarto do miocárdio, dor torácica, insuficiência cardíaca, flebite;
Distúrbios do sistema reprodutivo: infertilidade;
Distúrbios do sistema imunológico: choque anafilático;
Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia, parestesia, neuropatia periférica, síndrome anticolinérgica, distúrbios neurológicos, ataxia, encefalite;
Distúrbios do sistema reprodutivo: infertilidade; Distúrbios do sistema respiratório: fibrose pulmonar;
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: hemólise;
Distúrbios gerais e condições no local de administração: Insuficiência múltipla de órgãos.

Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis):

Distúrbios gastrointestinais: hemorragias estomacais ou intestinais, esofagite hemorrágica;
Existem relatos sobre tumores secundários (síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda, carcinoma brônquico) após o tratamento com cloridrato de bendamustina. Até hoje não foi possível constatar uma correlação evidente com o cloridrato de bendamustina. O risco de síndrome mielodisplásica e leucemias mieloides agudas é maior em pacientes tratados com agentes alquilantes (incluindo a bendamustina). A malignidade secundária pode se desenvolver vários anos após a quimioterapia ter sido descontinuada.
Em um número pequeno de casos, relatou-se reações cutâneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica). Não foi esclarecido se existe uma correlação com o cloridrato de bendamustina. Um pequeno número de casos de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatados em pacientes que usaram bendamustina em combinação com alopurinol ou em combinação com alopurinol e rituximabe. Além disso, alguns casos de reativação da hepatite B resultando em falência hepática foram relatados em pacientes tratados com bendamustina. Pancitopenia, dor de cabeça, tonturas, infecção oportunista (por exemplo, herpes zoster, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*), insuficiência da medula óssea, insuficiência hepática, insuficiência renal, diabetes insípido nefrogênico, reação farmacológica com eosinofilia e sintomas sistêmicos (terapia combinada com rituximabe) também foram relatados em pacientes tratados com bendamustina.
A relação CD4/CD8 pode ser reduzida. Foi observada uma redução da contagem de linfócitos. Em pacientes imunossuprimidos, o risco de infecção (por exemplo, herpes zoster) pode ser maior.
Houve relatos isolados de necrose após administração extra-vascular acidental, síndrome de lise tumoral e anafilaxia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Depois da aplicação de uma infusão de bendamustina, durante 30 minutos, uma vez a cada 3 semanas, a dose máxima tolerada foi 280 mg/m². Os eventos cardíacos de grau 2 que ocorreram, compatíveis com alterações no ECG, foram considerados limitantes da dose. Três em cada 4 pacientes tratados com esta dose apresentaram alterações do ECG consideradas limitantes da dose entre 7 e 21 dias após a administração da dose. Estas alterações incluíram prolongamento do intervalo QT (um paciente), taquicardia sinusal (um paciente), desvios das ondas ST e T (dois pacientes) e bloqueio fascicular anterior esquerdo (um paciente). Enzimas cardíacas e frações de ejeção permaneceram normais em todos os pacientes. Em um estudo subsequente com infusão de 30 minutos de bendamustina no dia 1 e 2 a cada 3 semanas, a dose máxima tolerada foi 180 mg/m². A toxicidade limitante da dose foi trombocitopenia de grau 4. A toxicidade cardíaca não foi limitante da dose com este esquema.

Não há antídoto específico. Transfusões (concentrado de plaquetas e eritrócitos) podem ser realizadas ou fatores de crescimento hematológico podem ser administrados como medidas efetivas para controlar os efeitos colaterais hematológicos.

O cloridrato de bendamustina e seus metabólitos são dialisáveis em pequena extensão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.5573.0047

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini - CRF-SP n°: 61.972

Fabricado por:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

Bucareste - Romênia

Importado por:

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 24/06/2022.

BU_03



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2022	373338/22-18	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/03/2021	0937447/21-7	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO – CLONE	16/05/2022	-	VPS/VP	25 MG PO LIOF SOL INFUS CT FA VD AMB 100 MG PO LIOF SOL INFUS CT FA VD AMB
19/10/2023	Versão atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS/VP	25 MG PO LIOF SOL INFUS CT FA VD AMB 100 MG PO LIOF SOL INFUS CT FA VD AMB