**DCI: BENDAMUSTINUM**

**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM**

## I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

## II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienţii cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conţine fludarabină.

## III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl)
- Intervenţii chirurgicale majore cu mai puţin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecţii, în special cele care implică leucopenie
- Vaccinare împotriva febrei galbene

## IV. TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

**Doze**

Administrare în monoterapie - 100 mg/m² suprafaţă corporală în zilele 1 şi 2, la intervale de 4 săptămâni

**Mod de administrare**

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute
- reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

**Ajustarea dozelor**

- **Toxicitate hematologică**
  - Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor şi/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/µl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/µl.
  - Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite şi trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.

- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

- **Toxicitate non-hematologică**
  - Reducerea dozei trebuie făcută în funcţie de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) 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.
  - **insuficienţa hepatică**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
  - **insuficienţa renală**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
  - Pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
  - În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 şi 2 a ciclului respectiv de tratament.

## V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

- **Mielosupresie.**
  - În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei şi neutrofilelor, cel puţin săptămânal.
  - Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/µl şi/sau trombocite > 100000/µl.
- **Infecţii.**
  - Pacienţii cu neutropenie şi/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuşi la infecţii, unele grave şi chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) şi citomegalovirusul (CMV)]
  - Pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a tratamentului pentru semne şi simptome respiratorii şi sfătuiţi să raporteze cu promptitudine apariţia semnelor de infecţie (febră sau simptome respiratorii, etc.).
- **Reactivarea hepatitei B.**
  - Reactivarea hepatitei B la pacienţii purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficienţă hepatică acută sau au avut un efect letal.
  - Pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia cu VHB înainte de iniţierea tratamentului;
  - Pacienţii cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) şi pacienţii care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecţiei cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultaţi de specialişti în boli hepatice şi în tratamentul hepatitei B.
  - Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB, pe toată durata tratamentului şi timp de mai multe luni după terminarea acestuia.
- **Reacţii cutanate.**
  - Pot apărea erupţii cutanate tranzitorii, reacţii toxice cutanate şi exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
  - Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.

- Reacţiile cutanate pot fi progresive şi pot creşte ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacţiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacţiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

- **Pacienţi cu tulburări cardiace.**
  - În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentraţia potasiului seric; când valoarea K+ < 3,5 mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu şi trebuie efectuată ECG.
- **Sindromul de liză tumorală (SLT).**
  - Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină şi, fără intervenţie terapeutică, poate duce la insuficienţă renală acută şi deces.
  - Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentraţiilor de potasiu şi acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol şi rasburicaza).
  - Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină şi alopurinol.
- **Anafilaxie.**
  - În general, simptomele sunt uşoare (febră, frisoane, prurit şi erupţii cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacţii anafilactice şi anafilactoide severe.
  - Pacienţii trebuie întrebaţi despre simptome sugestive ale reacţiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
  - La pacienţii care au prezentat anterior reacţii adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacţiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi.
  - Pacienţii care au prezentat reacţii de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retrataţi.
- **Contracepţie.**
  - Clorhidratul de bendamustină este teratogen şi mutagen.
  - Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
  - Pacienţii de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul şi până la 6 luni după tratament. Aceştia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potenţialului de apariţie a infertilităţii ireversibile.
- **Interacţiuni medicamentoase**
  - Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potenţa efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei şi/sau al medicamentelor administrate concomitent.
  - Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanţă al pacientului sau care diminuează funcţia medulară.
  - Asocierea bendamustinei 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, şi creşte riscul de infecţie, 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) existând un potenţial de interacţiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacină, aciclovir şi cimetidină.

- **Sarcina.**
  - Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar; în această situaţie sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut şi trebuie monitorizate cu atenţie.
  - Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.
- **Fertilitatea.**
  - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât şi în timpul tratamentului cu bendamustină.
  - Bărbaţii care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiţi să nu conceapă un copil în timpul tratamentului şi timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilităţii apariţiei infertilităţii ireversibile, înainte de iniţierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.
- **Alăptarea.**
  - Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
  - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

## VI. REACŢII ADVERSE

Cele mai frecvente reacţii adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
- reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacţii de toxicitate dermatologică (reacţii alergice),
- simptome constituţionale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături).

## VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

**Înaintea începerii tratamentului:**
- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

**Pe parcursul tratamentului:**
- examen clinic:
  - semne şi simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

  - febră
  - sindrom hemoragic
  - semne şi simptome respiratorii
  - erupţii cutanate,
  - greţuri, vărsături
  - icter, etc
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice - periodic la indicaţia medicului
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice - la indicaţia medicului
- ECG - la indicaţia medicului

## VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei - şi
- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

## IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală (după caz).