

DCI: BENDAMUSTINUM

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE

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

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Administrazare în monoterapie - 100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

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

Ajustarea dozelor

- **Toxicitate hematologică**
 - Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/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 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.
- **Toxicitate non-hematologică**
 - Reducerea dozei trebuie făcută în funcție 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.
 - **insuficiența hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
 - **insuficiența renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
 - Pentru pacienții 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 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- **Mielosupresie.**
 - În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal.
 - Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/μl și/sau trombocite > 100000/μl.
- **Infecții.**
 - Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuși la infecții, unele grave și chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și citomegalovirusul (CMV)]
 - Pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a tratamentului pentru semne și simptome respiratorii și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția semnelor de infecție (febră sau simptome respiratorii, etc.).
- **Reactivarea hepatitei B.**
 - Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal.
 - Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului;
 - Pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultați de specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B.
 - Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea acestuia.
- **Reacții cutanate.**
 - Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, reacții toxice cutanate și 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.

- Reacțiile cutanate pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacțiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.
- **Pacienți cu tulburări cardiace.**
 - În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentrația potasiului seric; când valoarea $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ trebuie administrat supliment de potasiu și 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 și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces.
 - Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza).
 - Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.
- **Anafilaxie.**
 - În general, simptomele sunt ușoare (febră, frisoane, prurit și erupții cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacții anafilactice și anafilactoide 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 se recomandă a nu fi 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 apariție a infertilității ireversibile.
- **Interacțiuni medicamentoase**
 - Administrarea în asocieră cu medicamente mielosupresoare poate potența efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei și/sau al medicamentelor administrate concomitent.
 - Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția 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, 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) existând un potențial de interacțiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidină.

- **Sarcina.**

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar; în această situație 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.

- **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu bendamustină.
- Bărbații care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilității apariției infertilității ireversibile, înainte de inițierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

- **Alăptarea.**

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

VI. 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).

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Înainte 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 și simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

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

VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

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

IX. PRESCRIPTORI

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