

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BENDEKA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Documento: lmed-706	Fecha: Agosto 2017

1. DENOMINACIÓN

Nombre: BENDEKA solución concentrada para perfusión 25 mg/mL.
Forma Farmacéutica: solución concentrada para perfusión.
Principio activo: Bendamustina clorhidrato.

2. PRESENTACIÓN

Cada vial multidosis de 4 mL contiene:

Bendamustina clorhidrato: ~~100 mg~~ ~~100 mg/4 mL~~ (25 mg/mL)
Excipientes c.s.: Monotioglicerol, propilenglicol y polietilenglicol 400.

DATOS CLÍNICOS

3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

LLC: Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (estadío de Binet B o C) en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

LNH: Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

MM: Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadío II de Durie-Salmon con empeoramiento o estadío III) en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de dosificación para LLC:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Dosis tardías, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para LLC:

BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) Inyectable administrado, debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o clínicamente significativa superior o igual a la toxicidad no hematológica de grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se haya recuperado a menos o igual que el grado 1 y/o los recuentos sanguíneos hayan mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a $1 \times 10^9/L$, plaquetas mayores o iguales a $75 \times 10^9/L$], BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) Inyectable puede reiniciarse a discreción del médico tratante. Además de que puede justificarse la reducción de la dosis (Ver Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo; Si se repite la toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o superior, clínicamente significativo, reducir la dosis a 50 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

La re-escalada de la dosis en ciclos subsiguientes puede ser considerada a discreción del médico tratante.

Instrucciones de dosificación para LNH:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m^2 administrada por vía intravenosa durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos de dosis, modificaciones de dosis y reinicio de la terapia para LNH:

BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) Inyectable debe retrasarse en caso de una toxicidad hematológica de grado 4 o clínicamente significativa mayor o igual que la toxicidad no hematológica de grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado de menos o igual a grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a $1 \times 10^9/L$, plaquetas mayor o igual a $75 \times 10^9/L$], BENDEKA (Clorhidrato de bendamustina) Inyectable puede reiniciarse a discreción del médico tratante. Además, puede justificarse la reducción de la dosis (Ver Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; Si la toxicidad de grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; Si se repite la toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo.

Instrucciones de dosificación para MM:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 - 150 mg/m² administrada por vía intravenosa durante los días 1 y 2, combinados con 60 mg/m² de prednisona por vía i.v. u oral, los días 1 a 4 de cada ciclo; cada 4 semanas.

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es <3.000/μL y/o si la de plaquetas es <75.000/μL. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea >4.000/μL y la de plaquetas sea >100.000/μL. Los niveles mínimos de leucocitos y plaquetas se alcanzan al cabo de 14 a 20 días, con regeneración después de 3 a 5 semanas.

Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización del hemograma (Ver advertencias y precauciones).

Si se produce toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (Common Toxicity Criteria) observados en el ciclo anterior.

En caso de toxicidad de grado 3 de los CTC, se recomienda reducir la dosis un 50 %. En caso de toxicidad de grado 4 de los CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual, se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento. Para consultar las instrucciones de preparación y administración (Ver Instrucciones de uso y manejo)

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL). Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dL).

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dL) (Ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina = >10 mL/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia del clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos ni adolescentes. El clorhidrato de bendamustina se evaluó en un solo ensayo de fase 1/2 en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad para el clorhidrato de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con lo observado en los adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada (Ver Propiedades farmacocinéticas).

5. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) inyectable es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación pertinentes.

BENDEKA se encuentra en un vial de dosis múltiple. A temperatura ambiente BENDEKA es una solución lista para diluir, incolora a amarilla. Almacenar BENDEKA a las condiciones de refrigeración recomendadas 2° a 8°C. Durante la refrigeración, el contenido puede congelarse parcialmente. Permita que el vial alcance la temperatura ambiente (15° a 30°C) previo a su uso. Si se observan partículas luego de alcanzar la temperatura ambiente, el producto no debe utilizarse.

5.1 Infusión intravenosa

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida de la solución de 25 mg/mL según la Tabla A siguiente e inmediatamente transferir la solución a una bolsa de infusión de 50 mL de uno de los siguientes diluyentes:

- 0,9% de Inyección de Cloruro de Sodio, USP; ó
- 2,5% de Dextrosa / 0,45% de Inyección de Cloruro de Sodio, USP; ó
- Inyección de Dextrosa al 5%, USP.

La concentración final resultante de clorhidrato de bendamustina en la bolsa de infusión debe estar dentro de 1,85 mg/mL – 5,6 mg/mL. Después de transferir, mezcle bien el contenido de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución clara, de incolora a amarilla.

No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles. La Inyección de Dextrosa al 5%, USP, ofrece un método de administración libre de sodio para pacientes con ciertas condiciones médicas que requieren una ingesta restringida de sodio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Tabla A: Volumen (mL) de BENDEKA requeridos para la dilución en 50 mL de solución salina al 0,9%, ó 0,45% de solución salina/2,5% de dextrosa o 5% de dextrosa para una dosis dada (mg/m²) y superficie corporal (m²).

Superficie corporal (m ²)	120 mg/m ²	100 mg/m ²	90 mg/m ²	60 mg/m ²	50 mg/m ²	25 mg/m ²
1	4,8	4	3,6	2,4	2	1
1,1	5,3	4,4	4	2,6	2,2	1,1
1,2	5,8	4,8	4,3	2,9	2,4	1,2
1,3	6,2	5,2	4,7	3,1	2,6	1,3
1,4	6,7	5,6	5	3,4	2,8	1,4
1,5	7,2	6	5,4	3,6	3	1,5
1,6	7,7	6,4	5,8	3,8	3,2	1,6
1,7	8,2	6,8	6,1	4,1	3,4	1,7
1,8	8,6	7,2	6,5	4,3	3,6	1,8
1,9	9,1	7,6	6,8	4,6	3,8	1,9
2	9,6	8	7,2	4,8	4	2
2,1	10,1	8,4	7,6	5	4,2	2,1
2,2	10,6	8,8	7,9	5,3	4,4	2,2
2,3	11	9,2	8,3	5,5	4,6	2,3
2,4	11,5	9,6	8,6	5,8	4,8	2,4
2,5	12	10	9	6	5	2,5
2,6	12,5	10,4	9,4	6,2	5,2	2,6
2,7	13	10,8	9,7	6,5	5,4	2,7
2,8	13,4	11,2	10,1	6,7	5,6	2,8
2,9	13,9	11,6	10,4	7	5,8	2,9
3	14,4	12	10,8	7,2	6	3

Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para ver si hay partículas y decoloración antes de la administración cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe descartarse de acuerdo con los procedimientos institucionales para los antineoplásicos.

5.2 Estabilidad de la mezcla

BENDEKA solución concentrada para perfusión no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe prepararse lo más cerca posible del tiempo de administración del paciente.

Si se diluye con 0,9% de Cloruro de Sodio Inyectable, USP o 2,5% de Dextrosa / 0,45% de Cloruro de Sodio inyectable, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2-8 ° C) o durante 6 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30 ° C) y a la luz de la habitación. La administración de BENDEKA diluida debe completarse dentro de este periodo de tiempo.

En el caso de que se utilice 5% de Dextrosa Inyectable, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2-8 ° C) o durante sólo 3 horas cuando se almacena

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

a temperatura ambiente (15-30°) y luz ambiente. La administración de BENDEKA diluida debe ser completada dentro de este período de tiempo.

Conservar el vial parcialmente usado en el envase original para protegerlo de la luz y guarde refrigerado (2-8 ° C) si se desea retirar la dosis adicional del mismo frasco.

5.3 Estabilidad de viales parcialmente usados (viales perforados con agujas)

BENDEKA se suministra en un vial de dosis múltiple. Aunque no contiene ningún conservante antimicrobiano, BENDEKA es bacteriostático. Los viales parcialmente usados son estables hasta 28 días cuando se almacena en su caja original bajo refrigeración (2-8 ° C). Cada vial no se recomienda usar por más de seis (6) extracciones de dosis.

Después del primer uso, el vial parcialmente usado debe ser almacenado en el refrigerador en la caja original entre 2 °C a 8 °C y desecharlo después de 28 días.

Si se diluye con 0,9% de Cloruro de Sodio Inyectable, USP o 2,5% de Dextrosa / 0,45% de Cloruro de Sodio inyectable, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección Propiedades). Durante el periodo de lactancia. Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL). Ictericia, mielosupresión grave y alteraciones importantes de los recuentos hematológicos (reducción de la cifra de leucocitos <3.000/ μ L o de la de plaquetas < 75.000/ μ L, respectivamente).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento. Infecciones, especialmente si se acompañan de leucopenia. Vacunación frente a la fiebre amarilla.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 Mielosupresión

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilarán los leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente las cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ L y/o recuento de plaquetas > 100.000/ μ L.

7.2 Infecciones

Se han notificado infecciones graves o mortales con clorhidrato de bendamustina, incluyendo infecciones oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis kirovencii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). Los pacientes que presentan neutropenia y/o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina son más susceptibles a las infecciones. A lo largo del tratamiento se deberá monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas respiratorios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Se debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud nuevos signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios.

7.3 Anafilaxia y reacciones de infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina se han producido comúnmente en estudios clínicos.

Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En casos raros se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, en particular en el segundo y siguientes ciclos de terapia. Vigilar clínicamente y suspender el fármaco en reacciones graves. Preguntar a los pacientes sobre los síntomas que sugieran reacciones de infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peor no fueron rechazados típicamente. Considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en ciclos posteriores en pacientes quienes hayan experimentado reacciones de infusión de grado 1 ó 2. Retirar BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) inyectable para pacientes con reacciones de infusión de grado 4. Considere la interrupción de las reacciones de infusión de grado 3 como clínicamente apropiado teniendo en cuenta los beneficios individuales, los riesgos y la atención de apoyo.

7.4 Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha asociado al tratamiento con clorhidrato de bendamustina y se ha producido en pacientes en estudios clínicos y en informes posteriores a la comercialización. En conjunto tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen hidratación vigorosa y estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha utilizado durante el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad severa en la piel cuando el clorhidrato de bendamustina y el alopurinol se administran concomitantemente.

7.5 Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas con el tratamiento de clorhidrato de bendamustina en estudios clínicos y reportes de seguridad post-comercialización, incluyendo erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema ampuloso.

Algunos acontecimientos ocurrieron cuando el clorhidrato de bendamustina se administró en combinación con otros agentes anticancerosos.

Cuando ocurren reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas y aumentar la gravedad con un tratamiento posterior. Vigile de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o descontinúe el uso de BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) inyectable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

7.6 Reactivación de la Hepatitis B

Se ha dado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus y que recibían bendamustina. Algunos casos han resultado en un fallo hepático agudo o en un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina debe hacerse un análisis a los pacientes para el virus de la hepatitis B. Debe consultarse a los expertos en enfermedades del hígado y tratamiento de hepatitis B antes del tratamiento con bendamustina a pacientes con resultado positivo para el virus de la hepatitis B (incluyendo los que tienen la enfermedad activa) y a pacientes que den positivo para el virus de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que requieran tratamiento con bendamustina deben monitorizarse estrechamente para los signos y síntomas de la infección activa del virus de la hepatitis B a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento.

7.7 Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

7.8 Náuseas, vómitos

Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

7.9 Anticoncepción

Bendamustina clorhidrato es teratógeno y mutágeno.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina clorhidrato, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

7.10 Extravasación

Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

8. INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción in vivo. No se han realizado valoraciones clínicas formales de interacciones farmacológicas entre Bendamustina y otros fármacos.

Cuando se combina Bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de Bendamustina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

La combinación de Bendeka con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Bendeka en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, hidrocloreto de bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica. Bendeka no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Hay que informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con Bendeka durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de consejo genético.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con Bendeka.

Se aconseja a los hombres tratados con Bendeka que no procreen durante el tratamiento ni en los siguientes 6 meses tras la finalización del mismo. Dada la posibilidad de esterilidad irreversible con Bendeka, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.

Lactancia

No se conoce si bendamustina pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Bendeka.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIA

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Bendeka (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

11. REACCIONES ADVERSAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Las reacciones adversas más frecuentes con bendamustina clorhidrato son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

En la siguiente tabla se presentan los datos obtenidos en los ensayos clínicos con bendamustina clorhidrato.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes \geq 1/10	Frecuentes 1/100 a <1/10	Poco frecuentes 1/100 a <1/10	Raras \geq 1/10000 a < 1/1000	Muy raras < 1/1000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección NE*	-	-	Sepsis	Neumonía primaria atípica	-
Neoplasia benigna, maligna	-	Síndrome de lisis tumoral	-	-	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia NE*, Trombocitopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	-	-	Hemólisis	-
Trastorno del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad NE*	-	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Choque anafiláctico	-
Trastorno del sistema nervioso	-	Insomnio	-	Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurotóxicos, ataxia, encefalitis	-
Trastornos cardíacos	-	Disfunción cardíaca, p. ej. Palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico	-	Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Trastornos vasculares	-	Hipotensión, hipertensión	-	Insuficiencia cardiaca aguda	Flebitis	-
Trastornos respiratorios tóxicos y mediastínicos	-	Disfunción pulmonar	-	-	Fibrosis pulmonar	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis	-	-	-	Esofagitis hemorrágica, esofagitis, hemorragia gastrointestinal
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	-	Alopecia, trastornos cutáneos NE*	-	Eritema dematitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis	-	-
Trastornos del aparato reproductor y mamas	-	Amenorrea	-	Infertilidad	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofrío, deshidratación, anorexia	-	-	Fracaso multiorgánico	-
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipopotasemia	-	-	-	-

NE*= No especificado.

Se han notificado pocos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que recibían bendamustina en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Puede disminuir la proporción CD4/CD8. Se ha observado una disminución del recuento de linfocitos. En los pacientes inmunodeprimidos puede aumentar el riesgo de infección (p. ej., por Herpes zoster, CMV, NPJ).

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). Las dolencias secundarias pueden desarrollarse años después del cese de la quimioterapia.

12. SOBREDOSIS

Tras la aplicación de una perfusión de Bendeka durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.

En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de Bendeka durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

13. CONTRAMEDIDAS

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas. Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

14. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

14.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.
Código ATC: L01AA09.

Bendamustina clorhidrato es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

El efecto antitumoral de bendamustina se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

Se ha demostrado que bendamustina clorhidrato tiene un perfil de actividad en líneas celulares de tumores humanos distinto al de otros agentes alquilantes. El principio activo presentó una resistencia cruzada nula o muy escasa en líneas celulares de tumores humanos con diferentes mecanismos de resistencia, debido en parte a una interacción con el ADN comparativamente persistente. También se ha demostrado en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa entre bendamustina y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.

Leucemia linfocítica crónica

~~La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 310 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidot, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato 100 mg/m² i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar. La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 10 meses con BEN y de 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Se redujo la dosis de BEN en el 34% de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,0% de los pacientes tratados con BEN por reacciones alérgicas.~~

Linfomas no Hodgkinianos indolentes

~~La indicación en linfoma no Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II. En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamientos biológicos. La mediana del número de ciclos recibidos anteriormente con rituximab fue de 2. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La posología fue de BEN 120 mg/m² i.v. los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de las respuestas (6 ciclos planificados). La tasa de respuestas globales fue del 75%, con un 17% de respuestas completas (RC y RCne) y un 58% de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente. La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

~~La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó 77 pacientes. La población del estudio era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma no Hodgkin de linfocitos B, indolente o transformado, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento previo con rituximab, o habían tenido una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamiento biológico. La mediana del número de ciclos previos con rituximab fue de 2. La tasa de respuestas globales fue del 76 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (20 [IC 95%, 22,1 - 43,1] semanas).~~

~~Se investigó la combinación de bendamustina con rituximab (BR) en un ensayo titulado "Estudio en fase II multicéntrico para investigar la seguridad y actividad de SDX 105 (bendamustina) en combinación con rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkiniano (LNH) indolente o de células del manto recidivante". Los pacientes recibieron una dosis de 375 mg/m² de rituximab, 7 días antes del primero ciclo de 28 días de bendamustina y rituximab. Posteriormente, rituximab se administró el primer día del ciclo, en dosis únicas de 375 mg/m² seguido de bendamustina en una dosis de 90 mg/m² diarios, en el segundo y tercer día del ciclo. Se planearon cuatro ciclos de 28 días. Sesenta y siete pacientes fueron incluidos en el ensayo y 66 recibieron, al menos, una dosis de bendamustina y rituximab. Los resultados de este estudio indican que la terapia de combinación con bendamustina y rituximab es un tratamiento eficaz para los pacientes con LNH indolente o de células del manto recidivante, que produce una tasa de respuesta global del 92% y una tasa de RC del 41%. Las respuestas obtenidas fueron duraderas, con una duración promedio de 91 semanas y una supervivencia promedio sin empeoramiento de 100 semanas. También se observó un elevado porcentaje de respuesta duradera, tanto en los pacientes tratados con rituximab, como en los refractarios al último tratamiento alquilante.~~

~~Mieloma múltiple~~

~~En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Duire Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). No se tuvieron en cuenta en la inclusión en el ensayo, ni la elegibilidad para el trasplante ni la presencia de comorbilidades específicas. La posología fue bendamustina clorhidrato 150 mg/m² i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependía de la respuesta y duró una media de 6,8 ciclos en el grupo de BP y 8,7 ciclos en el grupo de MP.~~

~~Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una mediana más larga de supervivencia libre progresión que los pacientes tratados con MP (15 [IC95% 12-21] meses, frente a 12 [IC 95% 10-14] meses) (p=0,0566). La mediana del tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 14 meses con BP y de 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y de 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global no es significativa (35 meses con BP y 33 con MP). La tolerabilidad de los fármacos de los dos grupos de tratamiento estuvo en~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

~~línea con sus respectivos perfiles de seguridad, con un número significativamente superior de reducciones de dosis en el brazo de BP.~~

14.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2 \beta}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

Después de 30 minutos de perfusión i.v., el volumen de distribución central fue de 19,3 L. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus i.v. fue de 15,8 a 20,5 litros. Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Metabolismo

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatión. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

La media total de aclaramiento total en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30 - 70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la C_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la $t_{1/2 \beta}$, el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina >10 mL/min, incluidos pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal, en cuanto a la C_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la $t_{1/2 \beta}$, el volumen de distribución y el aclaramiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Pacientes de edad avanzada

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en personas de hasta 84 años de edad. La edad avanzada no afectó a la farmacocinética de bendamustina.

Efecto de la edad

La exposición a la bendamustina (medida por AUC y C_{max}) se ha estudiado en pacientes de 31 a 84 años de edad. La farmacocinética de bendamustina (AUC y C_{max}) no fue significativamente diferente entre pacientes menores o mayores que / igual a 65 años de edad.

Efecto del género

La farmacocinética de la bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad y/o la eficacia del clorhidrato de bendamustina no han sido establecidos. Basándose en una comparación entre estudios, los sujetos japoneses (n = 6) tuvieron un promedio de exposiciones 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. El significado de esta diferencia sobre la seguridad y la eficacia del clorhidrato de bendamustina en sujetos japoneses, no se ha establecido.

14.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero observadas en animales con exposiciones a niveles similares a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático. En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina es embriotóxica y teratógena. Bendamustina induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina ha sido cancerígena.

15. INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO**15.1 Manipulación y eliminación segura**

BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) Inyectable es un medicamento citotóxico. Respetar los procedimientos especiales de manipulación y eliminación. Se debe tener cuidado en el manejo y preparación de soluciones preparadas con BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) Inyectable. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de BENDEKA entra en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL**

contacto con la piel, lave la piel inmediatamente y complemente con agua y jabón. Si BENDEKA entra en contacto con las mucosas, enjuague completamente con agua.

15.2 Cómo se suministra

BENDEKA se suministra en cajas individuales de viales de dosis múltiples transparentes de 4 mL, que contienen 100 mg de clorhidrato de bendamustina como una solución líquida transparente de incolora a amarilla.

15.3 Almacenamiento

BENDEKA se debe almacenar en refrigeración, 2° a 8°C. Conservar en su envase original hasta el momento de su uso para protegerlo de la luz.

16. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE**Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)**

Informar a los pacientes de la posibilidad de reacciones alérgicas graves o leves e informar inmediatamente si se presenta erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o poco después de la infusión.

Mielosupresión

Informar a los pacientes la probabilidad de que BENDEKA Inyectable puede provocar una disminución de glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Necesitarán monitorización frecuente de estos parámetros. Se les debe indicar que reporten falta de aliento, fatiga significativa, sangrado, fiebre u otros signos de infección.

Fatiga

Avisar a los pacientes que BENDEKA Inyectable puede provocar cansancio y evitar conducir vehículos o manejar cualquier herramienta o maquinaria peligrosa si ellos experimentan este efecto secundario.

Náuseas y vómitos

Avisar a los pacientes que BENDEKA Inyectable puede provocar náuseas y/o vómitos. Los pacientes deben reportar náuseas y vómitos para que se pueda proporcionar tratamiento sintomático.

Diarrea

Avisar a los pacientes que BENDEKA Inyectable puede causar diarrea. Los pacientes deben informar de la presencia de diarrea al médico para que se les pueda proporcionar tratamiento sintomático.

Erupción

Avisar a los pacientes que puede producirse una erupción o picazón leve durante el tratamiento con BENDEKA Inyectable. Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente si la erupción o picazón es grave o empeora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BENDEKA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/4mL

Embarazo y Lactancia

BENDEKA Inyectable puede provocar daño fetal. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento y durante 3 meses después de que hayan terminado la terapia con Bendamustina. Los hombres que reciben BENDEKA deben utilizar métodos anticonceptivos confiables en el mismo período de tiempo. Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente sospecha de embarazo. Aconsejar a los pacientes que eviten la lactancia mientras reciben BENDEKA.