

Bendamustina se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o una toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de Grado ≥ 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica a Grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1 x 10⁹/l, plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l], se puede reincorporar el tratamiento con Bendamustina a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica para toxicidad de Grado 3 o mayor: reducir la dosis a 90 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Para MM (Mieloma Múltiple)

Dosis Recomendada: Para Bendamustina Clorhidrato 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla los días 1 y 2.

Para Prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla intravenosa o por vía oral los días 1 al 4.

Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.

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).

Insuficiencia renal Basándose en los datos farmacocinéticos, 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.

Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bendamustina clorhidrato en niños. Los datos disponibles actualmente no son suficientes para hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Para perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. La perfusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Una pobre función de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/μl o si la cifra de plaquetas es <75.000/μl. El tratamiento deberá ser finalizado o detenido si la cifra de globulos blancos (leucocitos) es <3.000/μl y/o la de plaquetas es <75.000/μl, respectivamente. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a >4.000/μl y la de plaquetas a >100.000/μl.

El Nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza después de 14 - 20 días con regeneración después de 3 - 5 semanas. Durante la terapia con interviene libres, se recomienda un estricto seguimiento del conteo sanguíneo.

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 precedente. 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 necesita una modificación de la dosis, el cálculo individual de esta debe ser administrado en los días 1 y 2 del respectivo tratamiento.

Reconstitución/Dilución y administración

RECONSTITUIR EL POLVO LIOFILIZADO INMEDIATAMENTE CON AGUA CALIDAD INYECTABLE Y LUEGO DILUÍR UNICAMENTE CON CLORURO DE SODIO 0,9 % TAMBIÉN DE CALIDAD INYECTABLE.

El polvo concentrado para solución de infusión se debe reconstituir inmediatamente con agua calidad inyectable, el concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para administrarlo de inmediato al paciente por medio de infusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aseptico.

Reconstitución Cada frasco de Bendamustina con 100 mg de clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) se debe disolver en 20 ml de agua para inyección y agitar. El concentrado reconstituido contiene 5 mg de clorhidrato de bendamustina por ml y como resultado resulta una solución clara inclolora.

Dilución: Una vez que haya una solución clara, se diluye la dosis total recomendada de Bendamustina 100 mg. de Varifarma de inmediato con cloruro de sodio 9 ml/ml (0,9%) de solución inyectable, de modo de obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml. Bendamustina Varifarma no se puede diluir con otra solución inyectable, salvo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

Administración: La solución se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. Los viales están provistos exclusivamente para un uso único.

El medicamento no utilizado o el material de desecho deben ser descartados de acuerdo con los requerimientos nacionales.

Duración de la conservación: El polvo se debe reconstituir inmediatamente después de abrir el frasco. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución de inyección. El producto reconstituido y diluido debe ser protegido de la luz y administrado inmediatamente.

Interacción con Medicamentos y Alimentos

No se han realizado estudios de interacción in vivo.

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. La combinación de Bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva immunosupresión, 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Sobredosis (Síntomas, Conducta y Tratamiento:

La dosis letal intravenosa LD₅₀ de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m² en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria. En toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron límites de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo QT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente), y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloqueo del fascículo anterior (izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyeción se mantuvieron normales en todos los pacientes.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Bendamustina. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales que incluyen el monitoreo de los parámetros hematológicos y ECG.

Ante la eventualidad de sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Departamento de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas (Av. Gral. Santos esq. Teodoro Mongejo). Tel: 220418.

Condición de conservación: Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C. Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Presentación: Caja conteniendo 1 frasco ampolla x 50 mL.

VENTA BAJO RECETA

Elaborado por: Laboratorios Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Partido de San Isidro, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Importado por: Bioethic Pharma S.A.

Tacuary 221 esp. Eligio Ayala. Teléfono.: (021) 492032

D.T.: Q.F Andrea Paciello Reg. Prof. N° 4637

Registro sanitario n°: 2030-02-EF

Venta autorizada por la Dirección nacional de vigilancia sanitaria.

Bendamustina Clorhidrato 100 mg. Varifarma

Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Via: I.V Intravenosa

Formula:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato..... 100 mg.

Excipientes..... c.s.p

Indicaciones terapéutica:

La Bendamustina es una droga alquilante para el tratamiento de pacientes con:

Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) Aún no se ha establecido la eficacia en relación con otras terapias de primera línea.

Linfoma de Hodgkin (NHL) de células B inactiva que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab con un régimen que contiene rituximab.

Primer línea de Mieloma Múltiple (estadio II con progresión o Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Thalidomida o Bortezomib.

Contraindicación:

Hipersensibilidad conocida a la Bendamustina o a algunos de los excipientes.

Durante el período de lactancia.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/μl o de la de plaquetas < 75.000/μl).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

Reacciones Adversas:

Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones de frecuencia:

Muy Frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

En casos muy raros se ha observado descomposición tisular (necrosis) tras la extravasación de hidrocloruro de bendamustina en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravascular). Una sensación de quemazón donde se inserta la aguja de infusión puede ser signo de una administración fuera de los vasos sanguíneos (extravasación). Las consecuencias de la administración de esta forma pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel.

El efecto adverso limitante de la dosis de hidrocloruro de bendamustina es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse después del tratamiento. La supresión de la función de la médula ósea puede conducir a un recuento bajo de células sanguíneas, lo que a su vez puede conducir a un mayor riesgo de infección, anemia o un mayor riesgo de sangrado.

Muy frecuentes:

Reducción del número de glóbulos blancos (células que combaten enfermedades en su sangre)

Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno por todo el cuerpo)

Reducción del número de plaquetas (células sanguíneas incoloras que ayudan a la coagulación sanguínea)

Infecciones

Náuseas, Vómitos

Inflamación de las mucosas

Dolor de cabeza

Aumento del nivel de creatinina en sangre (un producto de desecho químico que es producido por su músculo)

Aumento del nivel de urea en sangre (un producto de desecho químico)

Fiebre

Fatiga

Frecuentes:

Sangrado (hemorragia)

Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio

Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)

Reducción del número de neutrófilos (un tipo común de glóbulos blancos necesarios para combatir infecciones)

Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria

Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT (puede indicar inflamación o daño de las células del hígado)

Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima sintetizada principalmente en el hígado y los huesos)

Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia producida durante la descomposición normal de los glóbulos rojos)

Bajada del nivel de potasio sanguíneo (nutriente necesario para la función de las células nerviosas y musculares), incluidas (as del corazón)

Alteración de la función (disfunción) cardíaca

Alteración del ritmo cardíaco (arritmias)

Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)

Alteración de la función pulmonar

Diarrea

Estreñimiento

Úlceras en la boca (estomatitis)

Pérdida de apetito

Caída del cabello

Alteraciones cutáneas

Ausencia del periodo (amenorrea)

Dolor

Escolarofrías

Deshidratación

Mareo

Erupción cutánea pruriginosa (urticaria)

Poco frecuentes:

Acumulación de líquido en la bolla que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)

Producción ineficaz de todas las células de la sangre en la médula ósea (material esponjoso dentro de los huesos donde se generan las células sanguíneas)

Leucemia aguda

Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)

Ineficiencia cardíaca

Raros

Infección de la sangre (sepsis)

Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)

Disminución de la función de la médula ósea, lo cual puede hacer que se encuentre mal o aparecer en sus análisis de sangre

Síntomas similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)

Somnolencia

Pérdida de voz (afonía)

Ineficiencia circulatoria aguda (falla de la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con incapacidad para mantener el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)

Enrojecimiento de la piel (eritema)

Inflamación de la piel (dermatitis)

Picor (prurito)

Erupción cutánea (exantema macular)

Sudoración excesiva (hiperhidrosis)

Muy raros

Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)

Destrucción de glóbulos rojos de la sangre

Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)

Alteración del sentido del gusto

Alteración de la sensibilidad (parestesias)

Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)

Condición grave que provoca el bloqueo de receptores específicos en el sistema nervioso

Trastornos del sistema nervioso

Falta de coordinación (ataxia)

Inflamación del cerebro (encefalitis)

Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)

Inflamación de las venas (flebitis)

Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)

Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)

Hemorragia gástrica o intestinal

Infertilidad

Fallo motorigénico

Frecuencia no conocida

Insuficiencia hepática

Fallo renal

Latidos del corazón irregulares y a menudo rápidos (fibrilación auricular)

Eruptiones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/o otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.

Erucción medicamentosa en tratamientos combinados con rituximab

Neumonitis

Sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar alveolar)

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, leucemia mielogénea aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con hidrocloruro de bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con hidrocloruro de bendamustina.
Contacte con su médico o busque atención médica de inmediato si le ocurre cualquiera de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupción cutánea grave incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidémica tóxica. Esta puede mostrarse como máculas rojas con forma de diana o parches circulares en el tronco a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras en boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedida por fiebre y síntomas de gripe.

Erupción cutánea grave incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidémica tóxica. Esta puede mostrarse como máculas rojas con forma de diana o parches circulares en el tronco a menudo con ampollas en el centro, descamación de la piel, úlceras en boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y puede ir precedida por fiebre y síntomas de gripe.

Precauciones y Advertencias:

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con bendamustina hidrocloruro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Trastornos cardíacos:

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizará ECG. Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

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

Mielosupresión:

Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (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 o recuento de plaquetas > 100.000/ μ l.

Infecciones:

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por Pneumocystis jirovecii (NPJ), virus varicela zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depresión de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas (< 200/ μ l) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por Pneumocystis jirovecii (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comunique lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Reacciones a la infusión y anafilaxia:

Se han producido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen fiebre, prurito, escalofríos y sarpullido). En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorizar clínicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los síntomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores no se les expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas, que incluyen la administración de antihistámicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grado 1 o 2 relacionadas con la infusión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interrumpir el tratamiento en caso de pacientes que experimenten reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con Bendamustina en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisis tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con Bendamustina y sin intervención podría provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un estado de volumen adecuado y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, en especial de los niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol se ha usado también durante el inicio de la terapia con Bendamustina pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

Precauciones y Advertencias:

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con bendamustina hidrocloruro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Trastornos cardíacos:

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizará ECG. Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

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

Mielosupresión:

Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (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 o recuento de plaquetas > 100.000/ μ l.

Infecciones:

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por Pneumocystis jirovecii (NPJ), virus varicela zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ l) durante al menos 7-9 meses

días después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depresión de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas (< 200/ μ l) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por Pneumocystis jirovecii (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comunique lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Reacciones a la infusión y anafilaxia:

Se han producido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen fiebre, prurito, escalofríos y sarpullido). En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorizar clínicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los síntomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores no se les expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas, que incluyen la administración de antihistámicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grado 1 o 2 relacionadas con la infusión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interrumpir el tratamiento en caso de pacientes que experimenten reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con Bendamustina en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisis tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con Bendamustina y sin intervención podría provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un estado de volumen adecuado y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, en especial de los niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol se ha usado también durante el inicio de la terapia con Bendamustina pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidémica Tóxica (NET) y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y de que deben buscar atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de Bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Otras neoplasias malignas:

Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con Bendamustina, que incluyen síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

Extravasación:

Hay reportes post comercialización de extravasación de Bendamustina que resultaron en hospitalización de eritema, macrada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de Bendamustina.

Usos durante el embarazo:

Bendamustina puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución del peso fetal (consultar uso en poblaciones específicas).

Mujeres en edad fetal/anticoncepción:

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

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

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 Bendamustina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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 Bendamustina. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

Mecanismo de Acción y Datos de Farmacocinética:

La Bendamustina es un derivado bifuncional de la melcloreamina que contiene un anillo de benzimidazol similar a la purina. La melcloreamina y sus derivados forman grupos alquiloselectríficos. Estos grupos forman enlaces covalentes con regiones nucleofílicas ricas en electrones, que dan como resultado reticulaciones en la cadena del ADN. La unión bifuncional covalente puede producir la muerte celular a través de varias vías. La Bendamustina es activa contra las células latentes y las células que se dividen. Aún se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Bendamustina.

Absorción: Luego de una dosis IV única de clorhidrato de Bendamustina, la Cmax, generalmente se produce al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

Distribución: In vitro, la unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas de suero humano oscila entre el 94 y 96% y es independiente de la concentración de 1 a 50 μ g/ml. Los datos sugieren que no es probable que la Bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre de seres humanos oscila entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100 μ g/ml. Lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos de seres humanos. En seres humanos, el volumen medio de distribución en estable es de aproximadamente 25 Litros.

Metabolismo: Los datos in vitro indican que la Bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrolisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. In vitro, los estudios indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través del CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 las del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

Los estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que la Bendamustina no inhibe el CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5. La Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación: No se han llevado a cabo estudios de balance de materia. Los estudios preclínicos de Bendamustina radiomarcada indicaron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó en las excreciones, principalmente en las heces.

El clearance de Bendamustina en seres humanos es de aproximadamente 700 ml/minuto. Después de una única dosis de 120 mg/m² de Bendamustina IV en un lapso de 1 hora, la t_{1/2} intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la t_{1/2} M3 y M4 son aproximadamente a las 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se prevé escasa o ninguna acumulación en plasma para la Bendamustina administrada los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Poseología y Modo de Uso:

Para CLL (Leucemia linfocítica crónica)

Dosis recomendada: 100 mg/m² administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para CLL: La administración de Bendamustina se debe posponer en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado (recuento absoluto de neutrófilos (ANC) \geq 1 x 10⁹/l, plaquetas \geq 75 x 10⁹/l), se puede reiniciar el tratamiento con Bendamustina a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis. (consultar advertencias y precauciones)

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² los Días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m² los Días 1 y 2

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, significativa desde el punto de vista clínico: reducir la dosis a 50 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Puede ser necesario considerar la posibilidad de realizar un aumento progresivo de la dosis en los ciclos posteriores, a criterio del médico a cargo del tratamiento.

Para NHL (Linfoma no Hodgkin)

Dosis recomendada: 120 mg/m² administrados como infusión intravenosa durante un lapso de 60 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por un máximo de 8 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para NHL. La administración de