

# Bendamustina Clorhidrato 25mg. VARIFARMA

## Vía: Intravenosa

### Formula:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato ..... 25mg.  
(como Bendamustina clorhidrato monohidrato 26.14mg)

Excipientes ..... c.s.p.

### Indicaciones terapéuticas:

La Bendamustina es una droga alquilante indicada 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 no Hodgkin (NHL) de células B inactivo que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab o con un régimen que contiene rituximab.

Primera línea de Mieloma Múltiple (estadio II con progresión o Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

### Contraindicaciones:

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).

Ictericia.

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

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:

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son pirexia, náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para NHL (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, pirexia, constipación, anorexia, tos, dolor de cabeza, disminución del peso, disnea, sarpullido y estomatitis.

Las anomalías hematológicas más comunes para ambas indicaciones (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son linfopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, y neutropenia.

### Precauciones y Advertencias:

#### Mielosupresión:

Los pacientes que reciben tratamiento con Bendamustina tienen probabilidades de experimentar mielosupresión.

Infecciones: En los dos estudios sobre NHL, el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4. Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión, uno tuvo septicemia neutropénica, otra hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y la tercera neumonía a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento se debe monitorear atentamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos se monitorearon los recuentos sanguíneos todas las semanas al inicio. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Es posible que los nadires hematológicos requieran una postergación de la dosis si la recuperación hacia los valores recomendados no se ha producido al primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser  $\geq 1 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/l$ . (consultar posología y administración).

Se han informado infecciones incluida neumonía y septicemia en pacientes de ensayos clínicos en informes posteriores a la comercialización. Se ha asociado a las infecciones con internación, el shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con Bendamustina son más propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico si tiene síntomas o signos de infección.

#### 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. Monitorear 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 antihistamínicos, 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 informado una serie de reacciones cutáneas en informes de farmacovigilancia y en ensayos clínicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutáneas tóxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró Bendamustina en combinación con otros agentes cancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con Bendamustina.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con Rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidémica tóxica. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Jhonson, algunos mortales, cuando se administró Bendamustina simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

Cuando se producen reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad si se continúa el tratamiento. Por lo tanto se debe monitorear atentamente a los pacientes que presenten reacciones cutáneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de Bendamustina.

#### Otras neoplasias malignas:

Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con Bendamustina, que incluyen síndrome mielodisplásico, tratarlos 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, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluyendo el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de Bendamustina.

#### Uso 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 organogénesis provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución del peso fetal (consultar uso en poblaciones específicas).

#### Mujeres en edad fértil/anticoncepción:

Las mujeres en edad fértil 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 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 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.

#### Acción Farmacológica y Farmacocinética:

La Bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquiolectrofílicos. 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 C<sub>max</sub>, 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  $\mu$ 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 osciló entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100  $\mu$ 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 estado estable es de aproximadamente 25 Litros.

**Metabolismo:** Los datos in vitro indican que la Bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis 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. Despues de una única dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> de Bendamustina IV en un lapso de 1 hora, la t<sub>1/2</sub> intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la t<sub>1/2</sub> 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.

#### Posología y Modo de Uso:

##### Para CLL (Leucemia linfocítica crónica)

Dosis recomendada: 100 mg/m<sup>2</sup> 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 postergar 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 ≥1 × 10<sup>9</sup>/l, plaquetas ≥75 × 10<sup>9</sup>/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/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 medico a cargo del tratamiento.

##### Para NHL (Linfoma Hodgkin)

Dosis recomendada: 120 mg/m<sup>2</sup> 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 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 Grado ≤1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC ≥1 × 10<sup>9</sup>/l, plaquetas ≥75 × 10<sup>9</sup>/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.

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

##### Para MM (Mieloma Múltiple)

Dosis Recomendada:

Para Bendamustina Clorhidrato 120 a 150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla los días 1 y 2. Para Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> 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.

El tratamiento deberá ser finalizado o detenido si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es < 3.000/ $\mu$ l y/o la de plaquetas es < 75.000/ $\mu$ l, respectivamente. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a > 4.000/ $\mu$ l y la de plaquetas a > 100.000/ $\mu$ l.

El Nádor de leucocitos y plaquetas se alcanza después de 14 -20 días con regeneración después de 3 - 5 semanas.

Durante la terapia con intervalos libres, se recomienda un estricto seguimiento del conteo sanguíneo.

En caso de toxicidad no hematológica las dosis reducidas deben ser basadas en los peores casos de Criterios Comunes de Toxicidad de los ciclos precedentes.

Se recomienda la reducción del 50% de la dosis en casos de Criterios Comunes de Toxicidad de grado 3.

Una interrupción del tratamiento es recomendada en el caso de toxicidad de grado 4. 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.

#### Interacción con Medicamentos y Alimentos:

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre las interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre Bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxiBendamustina (M3) y N-desmetil-Bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (p. ej., omeprazol, el tabaquismo) tienen la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se debe considerar el uso de tratamientos alternativos si se requiere el uso de tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

No se ha evaluado por completo la función de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina. Los datos de estudios in vitro sugieren que la proteína de resistencia al cáncer de mama P-glicoproteína (BCRP, por sus siglas en inglés), y/o otros transportadores de eflujo pueden participar en el transporte de Bendamustina.

Sobre la base de los datos in vitro, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo a través de las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 , o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

#### Sobredosis (Signos, Síntomas, Conducta y Tratamiento):

La dosis letal intravenosa LD50 de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. Tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo OT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente), y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloques del fascículo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyeccción 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 incluyan 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 Mongelós). Tel: 220418.

**Conservación:** Mantener a temperatura ambiente entre 15°y 25°C. Fuera del alcance de los niños

**Presentación:** Caja conteniendo 1 frasco ampolla

**VENTA BAJO RECETA**

**Elaborado por:** Laboratorios Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 Beccar, de la Ciudad de San Isidro, provincia de Buenos Aires

**Importado por:** BI0ETHIC PHARMA S.A.

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala.

Tel: 021492032/4 Asunción - Paraguay

D.T.: Q. F.: Andrea Paciello

Reg. Prof. 4637

