

BENDAVAR® CLORURO DE BENDAMUSTINA 25 Y 100 MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

FORMULA CUAL-CUANTITATIVA: Cada frasco ampolla contiene

Componente	BENDAVAR 25 (mg/frasco ampolla)	BENDAVAR 100 (mg/frasco ampolla)
Bendamustina Clorhidrato Monohidratado	26,14 mg	104,56 mg
Terbutanolo	580,00 mg	2362,00 mg
Mantol	42,500 mg	170,000 mg
Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico c.a.p	pH 2,5-3,5	pH 2,5-3,5

INDICACIONES
BENDAVAR para inyección contiene Bendamustina una droga alquilante que se utiliza sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos para el tratamiento de pacientes con:
• Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), (estado de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia con fludarabina.
• Tratamiento en monoterapia en pacientes con Linfoma no Hodgkin (NHL) de células B indolente que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab o con rituximab.
• Mieloma Múltiple (estado II con progresión o Estado III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tienen una neuropatía clínica en estado del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Taldomida o Bortezomib.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN
Para CLL
• **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 8 ciclos.
• **Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y retiro de la terapia para CLL:** La administración de BENDAVAR 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 3 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado (frecuente absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1 \times 10^9$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$), se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR 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.
Fue de 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:
• **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 retiro de la terapia para NHL:** La administración de BENDAVAR 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 al Grado 3 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado (frecuente absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1 \times 10^9$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$), se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR 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 4, reducir la dosis a 50 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 50 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 50 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.
Fue de 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 MM:
• **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 y 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 $< 3.000/\mu\text{l}$ y la de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{l}$, respectivamente. Se podrá reiniciar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a $> 4.000/\mu\text{l}$ y la de plaquetas a $> 100.000/\mu\text{l}$.
El Nadir 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.

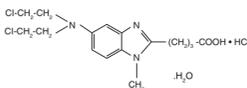
MODO DE USO

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

Reconstitución/Dilución y administración
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 0,9% (0,9%) para administrarlo de inmediato al paciente por medio de infusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aseptico.
Reconstitución:
Cada vial de BENDAVAR con 26 mg de clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) se debe disolver en 5 ml de agua para inyección y agitar. Cada vial de BENDAVAR 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 da como resultado una solución clara incolora.

Dilución: Una vez que haya una solución clara, se diluye la dosis total recomendada de BENDAVAR de inmediato con cloruro de sodio 9 mEq/l (0,9%) de solución inyectable, de modo de obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml.
BENDAVAR no se puede diluir con otra solución inyectable, salvo con solución de sodio 9 mEq/l (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 vial. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con cloruro de sodio 9 mEq/l (0,9%) de solución de inyección. El producto reconstituido y diluido debe ser protegido de la luz.
Otras medidas de precaución en la conservación:
Conservar el vial en su estuche original para preservar el contenido de la luz.

DESCRIPCIÓN, PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES
Viales de un solo uso de BENDAVAR para inyección que contienen 25 o 100 mg de Clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.
BENDAVAR contiene clorhidrato de Bendamustina monohidrato, una droga alquilante en el principio activo.
El nombre químico del clorhidrato de Bendamustina es 4-[5-[2-(2-cloroetil)amino]-1-metil benzimidazo-2-ilidilo]butanoino, monohidrato. Su fórmula molecular empírica es C₁₈H₂₂ClN₂O₂·H₂O, y el peso molecular es 412,74. El clorhidrato de Bendamustina monohidrato contiene un grupo acetamida y un anillo heterocíclico de benzimidazol con un sustituto de ácido butírico y tiene la siguiente fórmula estructural.



CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a la Bendamustina o el mantol. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones analérgicas y antiídicas) a la Bendamustina o el mantol. (consultar advertencias y precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Mielosupresión:
Los pacientes que reciben tratamiento con BENDAVAR tienen probabilidades de experimentar mielosupresión.
Infecciones: En los dos estudios sobre NHL, el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4 (consultar tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión: una neumonía neutropénica, otra hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y la tercera neumonía a causa de una infección oportunista y administración.
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 nadres hematológicas predominantemente en la primera semana de terapia. Es posible que los nadres hematológicas no se hayan recuperado al inicio de la recuperación hematológica. Los pacientes que no se han recuperado al inicio del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser $\geq 1 \times 10^9$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ (consultar posología y administración).
Se ha informado infecciones incluidas neumonía y septicemia en pacientes de ensayos clínicos en informes posteriores a la comercialización. Se ha asociado a las infecciones con interacción, el shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con BENDAVAR son más propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se continúan con un médico si sienten síntomas o signos de infección. Reacciones a la infusión y anafilaxia.
Se ha 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 anafiláticas 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 la primera 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, antieméticos, 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 lisia tumoral:
Se ha informado síndrome de lisia tumoral asociado con el tratamiento con BENDAVAR en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisia tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con BENDAVAR y sin intervención podría provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un 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 BENDAVAR pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

Reacciones cutáneas:
Se ha informado una serie de reacciones cutáneas en informes de farmacovigilancia y en ensayos clínicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutáneas toxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró BENDAVAR en combinación con otros agentes anticancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con BENDAVAR.
En un estudio de BENDAVAR (90 mg/m²) en combinación con Rituximab, se produjo un caso de necrosis epidérmica tóxica. Se ha informado casos de síndrome de Stevens-Johnson, algunos mortales, cuando se administró BENDAVAR simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromes. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.
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 presentan reacciones cutáneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de BENDAVAR.

Otras neoplasias malignas:
Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con BENDAVAR, que incluye: síndrome mielodisplásico, leucemia mieloproliferativa, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.
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 incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de BENDAVAR.

Uso durante el Embarazo
BENDAVAR 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 reacciones malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución del peso fetal (consultar uso en poblaciones especiales).

Reacciones adversas
Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL (frecuencia $\geq 15\%$) son náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, prurito, congestión, anorexia, los, dolor de cabeza, disminución del peso, diarrea, sarpullido y estomatitis. (ver experiencia de estudios clínicos en NHL)
Las anomalías hematológicas más comunes para ambas indicaciones (frecuencia $\geq 15\%$) son linfopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, y neutropenia.

• **Experiencia de estudios clínicos en CLL:**
La Tabla 1 incluye las reacciones adversas emergentes del tratamiento independientemente de las causas y a las que se las atribuye, que se informaron en un 1% o 5 de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL.

Tabla 1: Reacciones adversas no hematológicas que se producen en un estudio clínico aleatorio sobre CLL en al menos el 5% de los pacientes.

	Cantidad (%) de pacientes			
	BENDAMUSTINA (N = 153)		Cloramubucilo (N = 143)	
	Todos los Grados	Grado 3/4	Todos los Grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales	31(20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Náusea	24(16)	1 (<1)	9 (6)	0

Trastornos gastrointestinales	Porcentaje de pacientes	
	Todos los Grados	Grados 3/4
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	5 (3)
Estreñimiento	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Secundet en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Dilatación abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales en el lugar de administración		
Fatiga	101 (67)	19(11)
Prurito	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Asiema	19 (11)	4 (2)
Dolor en el pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10(6)	0
Dolor en el sitio de catéter	9 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
Infeción del tracto respiratorio superior	18 (10)	5 (3)
Infeción del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusalitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	3 (2)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Carididiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofarínge	11 (6)	0
Investigaciones		
Pérdida de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos en el metabolismo y nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Reducción del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipoglucemia	15 (9)	9 (6)
Trastornos en el músculo esquelético y tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artalgia	11 (6)	0
Dolor en extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareo	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Dianea	28 (16)	3 (2)
Dolor Faringolingüico	14 (8)	1 (<1)
Dificultad respiratoria	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido	25 (16)	1 (<1)
Prurito	19 (10)	0
Piel seca	9 (5)	0
Suboración nocturna	9 (5)	0
Hipertriosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	10 (6)	2 (1)

Tabla 4: Incidencia de las Anomalías Hematológicas de Laboratorio en pacientes que recibieron BENDAVAR en los estudios de NHL.

Hematología variable	Porcentaje de pacientes	
	Todos los Grados	Grados 3/4
Disfunción hepática	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de la hemoglobina	88	11
Disminución de los neutrófilos	86	60
Disminución de las plaquetas	86	25

En ambos estudios se informaron reacciones adversas serias, independientemente de causalidad en el 37% de los pacientes que recibieron BENDAVAR. Las reacciones adversas más comunes que se observaron en el 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas serias informadas en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas serias relacionadas con la droga informada en ensayos clínicos incluyen mielosupresión, infecciones, neumonía, síndrome de lisia tumoral y hemorragias relacionadas con infusión. Las reacciones que se observaron con menor frecuencia, pero estuvieron posiblemente relacionadas con el tratamiento con BENDAVAR fueron reacciones, desequilibrio trófico del gusto, neuropatía aléptica, septicemia, herpes zóster, eritema, hipematitis y necrosis cutánea.

• **Experiencia posterior a la comercialización:**
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BENDAVAR posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de un tamaño no determinado, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia ni establecer la relación causal a la exposición a la droga como ser anafilaxia y reacción en el sitio de inyección o infusión, que incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón. Se han observado reacciones cutáneas que incluyen SJS y TEN cuando se administra BENDAVAR simultáneamente con allopurinol y otros medicamentos que provocan estos síndromes. (consultar advertencias y precauciones)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre las interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre BENDAVAR y otras drogas.
Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y N-desmetil-Bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los reductores del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos M3 y M4. Los inductores del CYP1A2 (p. ej., imepitrazina, labagumoni) 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 activo 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), u/o otros transportadores de efflux 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, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, u/o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo (consultar advertencias y precauciones): Bendamustina puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina de 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones durante la organogénesis provocó reacciones malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, labio leporino, costillas accesorias y malformaciones espinales) y una disminución del peso fetal. Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis más bajas. La administración de dosis intraperitoneales repetidas en ratones en los días de gestación 7-11 dio como resultado un aumento de la resorción de 75 mg/m² (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a los observados después de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de Bendamustina de 120 mg/m² (20 mg/kg) en ratas, administrada los días de gestación 4, 7, 9, 11 o 13 produjo mortalidad embrionaria y fetal, según lo indican el aumento de resorción y una disminución de la cantidad de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas (efecto en la cola, cabeza y exomas) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en las ratas a las que se les administraron dosis. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con esta droga, se debe informar a la paciente acerca de los posibles peligros que implica para el feto.
Mujeres en período de lactancia: Se desconoce si la droga se transmite a través de la leche materna. Dado que muchas drogas se transmiten a través de la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes y a la tumorigenicidad demostrada en relación con la Bendamustina en estudios en animales, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la lactancia para el niño.

Uso pediátrico: Aun no se ha establecido seguridad y eficacia del tratamiento con Bendamustina en pacientes pediátricos.
Uso geriátrico: En estudios sobre CLL y NHL, no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (65 años) y los pacientes más jóvenes.

Distorsión renal: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la distorsión renal en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar Bendamustina con precaución en pacientes con distorsión renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustina en pacientes con distorsión renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustina en pacientes con CrCL < 40 ml/min.

	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales en el sitio de administración				
Fatiga	36(24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Asiema	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	11 (8)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (8)	0	7 (5)	0
Disminución del peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos de Metabolismo y nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos y subcutáneo				
Sarpullido	12(8)	4(3)	7(5)	3(2)
Prurito	8(5)	0	2(1)	0

En la Tabla 2, se describen los valores de los análisis de laboratorio de hematología de Grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con Bendamustina y se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron Cloramubucilo.

Tabla 2: Incidencia de anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Cloramubucilo en un ensayo clínico aleatorio sobre CLL.

Anomalia de laboratorio	BENDAMUSTINA = 150		Cloramubucilo N = 141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134(89)	20(13)	115(82)	12(9)
Disminución de las plaquetas	116(77)	16(11)	110(78)	14(10)
Disminución de leucocitos	90(61)	14(9)	82(58)	4(3)
Disminución de los linfocitos	102(68)	7(4)	27(19)	6(4)
Disminución de los neutrófilos	113(75)	65(43)	86(61)	30(21)

En el estudio clínico aleatorizado sobre CLL, el 34% de los pacientes tenía valores de bilirrubina más altos, algunos sin presentar aumentos significativos relacionados en los valores de AST y ALT. Se presentó un aumento en la bilirrubina de grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes. Los aumentos de los valores de AST y ALT de grado 3 o 4 se limitaron a 1 y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes que recibieron el esperimento con BENDAVAR también pueden presentar cambios en sus niveles de creatinina si se detectan anomalías se deben continuar monitoreando estos parámetros a fin de asegurar que no se presente a los pacientes agudo.

• **Experiencia de estudios clínicos en NHL:**
Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAVAR en 176 pacientes con NHL de células B inactivo tratados en dos estudios de un solo grupo. La población tenía entre 31 y 84 años, el 80% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución de razas era la siguiente: 89 % de raza blanca, 7% de raza negra, 3% de raza hispana, 1% de otra raza y 1% de raza asiática. Estos pacientes recibieron BENDAVAR en una dosis de 120 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 2 por un máximo de 8 ciclos de 21 días.

En la Tabla 3, se muestran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes con NHL, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($> 30\%$) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y prurito (34%). Las reacciones adversas más comunes no hematológicas en el estudio de Grado 3 o 4 (5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%), y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una de estas fue informada en el 5%.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas que se produjeron en al menos el 5% de pacientes con NHL tratados con bendamustina para clase de sistema de órganos y término preferido (N=176)

	Número (%) de pacientes*	
	Todos los grados	Grados 3/4
Cantidad total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Tachicardia	13 (7)	0

380 mm x 250 mm

pacientes con NHL se observó una correlación entre las náuseas y la concentración máxima de Bendamustina.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
Carcinogénesis, mutagenénesis y alteraciones de la fertilidad
La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m² intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) de 37,5 mg/m² (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas pulmonares en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m² (62,5 mg/kg/día, la única dosis evalu