Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Componente	BENDAVAR 25 (mg/frasco ampolla)	BENDAVAR 100 (mg/frasco ampolla)
Bendamustina Clorhidrato Monohidratado	26,14 mg	104,56 mg
Terbutanol	588,00 mg	2352,00 mg
Manitol	42,500 mg	170,000 mg
Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico c.s.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 Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), (estadio 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 un régimen que contiene rituximab. Mieloma Múltiple (estadío II con progresión o Estadío 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.

POSOLOGÍA 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 6 ciclos.

Table de la dosis y reinicio de la terapia para CLL:La Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio 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 ≤1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC ≥1 x 10⁹/l, plaquetas ≥ 75 x 10⁹/l], 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

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 tratar

Para NHL: <u>Dosis recomendada</u>: 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 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 a Grado ≤1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC ≥1 x 10^9 /l, plaquetas ≥ 75 x 10^9 /l], se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una ducción de la dosis. (consultar advertencias y precauciones). • 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 toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

sis 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.

Intravenosa o por via oral los dias 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/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 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 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

nistrado en los días 1 y 2 del respectivo tratamiento

RECONSTITUIR EL POLVO LIOFILIZADO INMEDIATAMENTE CON AGUA CALIDAD INYECTABLE Y LUEGO DILUIR UNICAMENTE CON CLORURO DE SODIO 0,9 % TAMBIEN 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, 9 mg/ml (0.9%) para administrarlo de inmediato al paciente por medio de nfusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aséptico.

Cada vial de BENDAVAR con 25 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 ml/ml (0.9%) de solución invectable, de

modo de obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml.

BENDAVAR no se puede diluir con otra solución inyectable, salvo con cloruro de sodio 9 ng/ml (0.9%) de solución invectable. 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

Duración de la conservación: El polvo se debe reconstituir immediatamente después de abrir el vial. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de

solución de invección. El producto reconstituido y diluido debe ser protegido de la luz. Otras medidas de precaución en la conservación:

nservar 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 El nombre químico del clorhidrato de Bendamustina es 4-[5-[Bis(2-cloroetill)amino]-1-metil benzimidazol-2-il]ácido butanoico, monoclorhidrato, monohidratado. Su fórmula molecular empírica es C16H2ICI2N302. HCl . $\rm H_2O$, y el peso molecular es 412,74. El clorhidrato de Bendamustina monohidrato contiene un grupo mecloretamina y un anillo heterocíclico de benzimidazol con un sustituto de ácido butírico y tiene la siguiente fórmula estructural.

Hipersensibilidad conocida a la Bendamustina o el manitol. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la Bendamustina o el manitol. (Consultar advertencias y precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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, 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 ≥1 x 10º/l, plaquetas ≥ 75 x 109/I. (consultar posología y administración). Se han informado infecciones incluida neumonía y septicemia en pacientes de ensavos

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 BENDAVAR 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 ensavos

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 interrumpi 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 los 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

Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con BENDAVAR 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 BENDAVAR v 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 BENDAVAR pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

dministración de BENDAVAR

Reacciones cutáneas: Se han informado una serie de reacciones cutáneas en informes de farmacovigilancia y en ensavos clínicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutáneas toxicas v exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró BENDAVAR en combinación con otros agentes cancerígenos, 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 necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Jhonson, 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 presenten reacciones cutáneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de BENDAVAR.

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

determinar la relación con BENDAVAR.

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

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

REACCIONES ADVERSAS Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL (frecuencia ≥ 15%) son pirexia, náuseas y vómitos. (Ver experiencia de estudios clínicos en CLL) Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para NHL (frecuencia ≥ 15%) son

náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, pirexia, constipación, anorexia, tos, dolor de cabeza, disminución del peso, disnea, sarpullido y estomatitis. (ver experiencia de estudios clínicos Las anomalías hematológicas más comunes para ambas indicaciones (frecuencia ≥ 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 a las que se las atribuve, que se informaron en un % ≥ 5 de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico alea

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

	Ca	antidad (%) de	pacientes	
		MUSTINA : 153)	Cloram (N :	bucilo = 143)
	Todos los Grados	Grado 3 / 4	Todos los Grados	Grado 3 / 4
Número total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31(20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24(16)	1 (<1)	9 (6)	0

Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales				•
en el sitio de				
administración				
Pirexia	36(24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	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)	1(<1)	1(<1)
Herpes simplex	5(8)	0	7(5)	0
Investigaciones				
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

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. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron

En la Tabla 2, se describen los valores de los análisis de laboratorio de hematología de

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

	BENDAMU	STINA = 150	= 150 Clorambucilo N = 14	
Anomalía de laboratorio	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	92(61)	48(28)	26(18)	4(3)
Disminución de los linfocitos	102(68)	70(47)	27(19)	6(4)
Disminución de los neutrófilos	112/75)	GE(42)	06(61)	20/21)

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 v ALT. Se presentó un aumento en la bilirrubina de grado 3 o 4 en el 3% de valores de A31 y ALT. Se présente ut administrate du allumente du la bilintibuliar de grado 3 o 4 et el mitaron a 1 y 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 tratamiento 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 produzca un deterioro significativo.

• 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 60% 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 v <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 pirexia (34%). Las reacciones adversas más comunes no hematológicas de Grado 3 ó 4 (5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%), y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una de estas fue informada en el 5%.

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

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

380 mm x 250 mm

gastrointestinales	400 (75)	7 (4)
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea Estreñimiento	65 (37) 51 (29)	6 (3) 1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2(1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales en el lugar de administración	3 (2)	•
Fatiga	101 (57)	19(11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23(13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor Dolor	10(6)	0
Dolor en el sitio de catéter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones	40 (40)	F (0)
Herpes zóster Infección del tracto	18 (10)	5 (3)
	10 (10)	0
respiratorio superior	18 (10)	0 4 (2)
Infección del tracto urinario Sinusitis	17 (10)	0
Sinusitis Neumonía	15 (9) 14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	14 (6)	9 (5)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11(6)	0
Investigaciones	11(0)	0
Pérdida de peso	31(18)	3(2)
Trastornos en el	- (/)	-(-/
metabolismo y nutrición		
Anorexia	40(23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22(13)	1 (<1)
Hipopotasiemia	15(9)	9 (5)
Trastornos en el músculo esquelético y tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8(5)	0
Trastornos del sistema nervioso	-(0)	
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	20 (20)	4 (-4)
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea Deler Feringeler(ngee	28(16)	3(2)
Dolor Faringolaríngeo	14(8)	1 (<1)
Dificultad respiratoria Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de piel y tejido	8 (5)	0
subcutáneo Sarpullida	20 (46)	1 (>4)
Sarpullido Prurito	28 (16) 11 (6)	1 (<1) 0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares	- (o)	

laboratorio y de grado CTC, en pacientes con NHL que recibieron tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados. Los valores químicos de laboratorio que se presentaron como nuevos o que empeoraron con respecto a los valores iniciales y se observaron en >1% de los pacientes en grado 3 o 4, en pacientes con NHL que recibi tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados fueron hiperglucemia (3%), aumento de la creatinina (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%). Tabla 4: Incidencia de las Anomalías hematológicas de Laboratorio en pacientes que

Hematología variable	Porcentaje de pacientes		
Tiomatologia variable	Todos los Grados	Grados 3/4	
Disminución de los linfocitos	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 aquda, insuficiencia

Las reacciones adversas serias relacionadas con la droga informada en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infecciones, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones relacionadas con infusión. Las reacciones que se observaron con menor frecuencia, pero estuvieron posiblemente relacionadas con el tratamiento con BENDAVAR fueron hemólisis disgeusia/trastornos del gusto, neumonía atípica, septicemia, herpes zóster, eritema, dermatitis 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 provoquen 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 Ndesmetil-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 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 netabolismo a través de las isoenzimas CIP humanas CYPIA2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5,

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 organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia labio leporino, costilla accesoria 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 ó 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 exomfalos) 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 pademe quede a final aza al mantias reuse tratamiento con esta droga, se debe finalmar a la paciente acerca de los posibles peligros que implica para el feto.

<u>Mujeres en período de lactancia</u>: 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 umorigenicidad 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 dela droga para la madre.

Uso pediátrico: Aún no se ha establecido seguridad y eficacia del tratamiento con

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.

disfunción renal en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se debe usar

disfunción hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar BENDAVAR con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar BENDAVAR el pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 x ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total >3 x ULN) Efecto del sexo: No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los sexos en

Disfunción hepática: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la

a general de las reacciones adversas en los estudios sobre CLL o NHL

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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 alquilos electrofílicos. 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.

Farmacocinética

 $\frac{\text{Absorción}}{\text{Luego de una dosis IV única de clorhidrato de Bendamustina, la } C_{\max}$ generalmente se produce al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bend

In vitro, la unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas de suero humano oscila m viut, la union de beriadinastina a las proteinas plasmiantes de suerior infiliatio describente entre el 94 y 96% y es independiente de la concentración de 1 a 50 µg/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 µg/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.

<u>Metabolismo</u>
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

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 $\mathbf{t}_{_{1/2}}$ intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la $\mathbf{t}_{_{1/2}}$ 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.

En un análisis de farmacocinética de Bendamustina en una población de pacientes que En un analisis de familiacionitetta de Dendantistanta en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no se observó ningún efecto significativo de distrucción renal (CrCL de 40 a 80 mL/min, N³31) en la farmacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes con un CrCL < 40 mL/min.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La Bendamustina no

debe usarse en pacientes con un CrCL< 40 mL/min. Disfunción hepática En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que Li ul analisis i all'ilaccinitato de Demantistima en ulla policición de pacientes que recibieron 120 mg/m² no se observó ningún efecto significativo de disfunción hepática leve (bilirrubina total ≤ ULN, AST ≥ ULN a 2,5 x ULN y/o ALP ≥ ULN a 5,0 x ULN, N=26) en la armacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes cor disfunción hepática moderada o severa.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. La Bendamustina no debe usarse en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 x ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total > 3 X ULN).

Se ha estudiado la exposición a la Bendamustina (según la medición de la AUC y C___en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C_{\max}) no fue significativamente distinta entre pacientes menores de 65 años, ni en pacientes de 65 años

Efecto del sexo La farmacocinética de Bendamustina fue similar en los pacientes de sexo masculino y

Farmacocinética/Farmacodinamia

Sobre la base de datos de análisis de Farmacocinética/farmacodinamia de datos de

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m²/día intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días, indujo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares. La Bendamustina es mutágeno y clastógeno. En una prueba de reversibilidad de mutación bacteriana (prueba de Ames), se demostró que la Bendamustina aumentó la frecuencia de reversibilidad en ausencia y presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos de seres humanos in vitro, y en células de médula ósea de rata in vivo (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) a 37,5 mg/m², la dosis más baja evaluada. Se han informado deficiencia en la espermatogenia, azoospermia y aplasia germinal total especialmente en combinación con otras drogas. En algunos casos, la espermatogenia puede presentarse nuevamente en pacientes en remisión, pero esto puede suceder únicamente varios años después la interrupción de la quimioterapia intensiva. Se debe

capacidad para la reproducción. SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis letal intravenosa LD $_{50}$ de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m 2 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 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 bloqueo del fascículo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en

advertir a los pacientes acerca del posible riesgo que esta droga representa para su

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

comunicarse con los centros de toxicología: Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247

 Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 PRESENTACIÓN. ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Manipulación y eliminación seguras

runtura del vial ode otro derrame accidental. Si una solución de BENDAVAR entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón. Si BENDAVAR entra en contacto con las membranas mucosas, se debe enjuagar bien con agua. Se deben tener en cuenta procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de las drogas anticancerígenas.

Al igual que con otros agentes anticancerígenos posiblemente tóxicos, se debe tener cuidado con la manipulación y preparación de soluciones a partir de BENDAVAR. Se

recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de

BENDAVAR (clorhidrato de Bendamustina) para inyección en polvo liofilizado se suministra en viales de color ámbar de un solo uso que contienen 25 o 100 mg de clorhidrato de Bendamustina (como monohidrato) como polvo liofilizado blanco a amarillento. Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades para la venta al público.

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalar BENDAVAR deberá mantenerse a 25°C de temperatura, permitiéndose oscilaciones de

temperatura entre 15 y 30°C conservados en su envase original al abrigo de la luz. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS

Laboratorio VARIFARMA S.A.
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

VARIFARMA

En Ecuador: Importado y distribuido por: Varifarma Ecuador S.A. Venta bajo receta médica

