

#### Experiencia posterior a la comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BENDAMUSTINA 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 o 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 BENDAMUSTINA 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 BENDAMUSTINA y otras drogas.

Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y N desmeti-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 CYP1A2, CYP1A1, 2C9110, 206, 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/m<sup>2</sup> (70 mg/kg) en ratones durante la organogénesis provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalía, labio leporino, costilla adhesoria 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/m<sup>2</sup> (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m<sup>2</sup> (37,5 mg/kg) similares a los observados después de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de bendamustina de 120 mg/m<sup>2</sup> (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 exófnatos) 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 tumorigenidad 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 droga para la madre.

**Uso pediátrico:** Aún 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.

**Disfunción renal:** No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la 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 Bendamustina en pacientes con CrCL <40 ml/min.

**Disfunción hepática:** No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar BENDAMUSTINA con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar BENDAMUSTINA 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 1>3 X ULN).

**Efecto del sexo:** No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los sexos en la incidencia general de las reacciones adversas en los estudios sobre LLC o NHL.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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 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 incluyan el monitoreo de los parámetros hematológicos y ECG.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología más cercanos.

#### PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

##### Manipulación y eliminación seguras

Al igual que con otros agentes anticancerígenos posiblemente tóxicos, se debe tener cuidado con la manipulación y preparación de soluciones a partir de BENDAMUSTINA. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de ruptura del vial o de otro derrame accidental.

Si una solución de BENDAMUSTINA entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón. Si BENDAMUSTINA 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.

##### Presentación

BENDAMUSTINA para inyección en liofilizado se suministra en frascos ampollas de color ámbar de un solo uso que contienen 100 mg de clorhidrato de bendamustina como liofilizado blanco a amarillo.

BENDAMUSTINA para inyección en liofilizado se suministra en frascos ampollas de color ámbar de un solo uso que contienen 25 mg de clorhidrato de bendamustina como liofilizado blanco a amarillo.

##### Almacenamiento

BENDAMUSTINA deberá mantenerse almacenado a no más de 25°C, protegido de la luz. Conservado en su envase original. Administrese de inmediato una vez reconstituido en agua para inyectable y diluido en cloruro de sodio al 0,9% ó en cloruro de sodio 0,45% /dextrosa 2,5%.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Bendavar® 25 mg: Reg. I.S.P. N°: F-22427

Bendavar® 100 mg: Reg. I.S.P. N°: F-22426

Fecha de aprobación Enero 2016

Fabricado por Laboratorio Varifarma S.A., Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK). Buenos Aires, Argentina.

Titular del registro en Chile: Gador Ltda, Colo Colo 267, Quilicura Santiago. Bajo Licencia de Laboratorio Varifarma S.A.

#### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### BENDAVAR®

#### BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

#### LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 25 mg y 100 mg

Lea este folleto cuidadosamente antes de usar este medicamento. Contiene información importante. Si usted no está seguro o desea saber algo más, consulte a su médico o farmacéutico. Mantenga este folleto en lugar seguro, ya que podría necesitar leerlo nuevamente.

#### COMPOSICIÓN

##### Cada frasco-ampolla de liofilizado de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,56 mg (equivalente a 100 mg de bendamustina clorhidrato)

Excipientes c.s: Manitol, Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico (ajuste de pH).

##### Cada frasco-ampolla de liofilizado de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,14 mg (equivalente a 25 mg de bendamustina clorhidrato)

Excipientes c.s: Manitol, Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico (ajuste de pH).

#### INDICACIONES

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

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

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

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

##### Para LLC (CLL)

Dosis recomendada: 100 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30-60 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 mayor o igual a 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado menor o igual a 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a 1 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas mayor o igual a 75 x 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 médico a cargo del tratamiento.

##### Para LNH (NHL)

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 mayor o igual a 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado menor o igual a 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas mayor o igual 75 x 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 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 de 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.

V2-Abr17 CHL - 512-000-009

#### Para MM (Mieloma Múltiple):

Dosis recomendada: 120-150 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 combinados con 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisona I.V u orales, los días 1 a 4, de cada ciclo de 4 semanas.

El tratamiento se deberá suspender o posponer si los valores de leucocitos o plaquetas se han reducido a <3.000/ $\mu$ L o <75.000/ $\mu$ L, respectivamente. El tratamiento se podrá reanudar cuando los leucocitos hayan aumentado a >4.000/ $\mu$ L y las plaquetas a >1000.000/ $\mu$ L. Los niveles mínimos de leucocitos y plaquetas se alcanzan en 14-20 días y se regeneran a las 3-5 semanas.

Durante los intervalos sin terapia se recomienda supervisar estrictamente los recuentos hematológicos.

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis se basarán en los peores grados CTC del ciclo anterior. En caso de toxicidad Grado 3, se recomienda una reducción de la dosis al 50%. En caso de toxicidad Grado 4 CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si un paciente precisa una modificación de dosis, la dosis reducida calculada individualmente, se administrará los días 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

#### MODO DE USO

**Reconstitución/Preparación para la administración Intravenosa:** BENDAMUSTINA para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión. Reconstituir asepticamente cada vial de 100 mg de BENDAMUSTINA con 20 ml de sólo agua estéril para inyectables USP y cada vial de 25 mg de BENDAVAR con 5 ml de sólo agua estéril para inyectables USP. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillo con una concentración de 5 mg/ml de Clorhidrato de Bendamustina. El liofilitizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa materia particulada no debe utilizar el producto reconstituido.

Extraer asepticamente el volumen necesario para la dosis requerida (sobre la base de una concentración de 5 mg/ml) y transferir inmediatamente a un recipiente para infusión de 500 ml de cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio para inyección al 0,45%. La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusión debe ser de entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para Infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua estéril calidad Inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar materia particulada y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y su recipiente lo permitan.

Eliminar la solución que no se utilice, de acuerdo con los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

#### ESTABILIDAD DE LA MEZCLA

BENDAMUSTINA no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe ser preparada al momento más próximo cercano a la administración al paciente.

Administrese de inmediato una vez reconstituido en agua para inyectable y diluido en cloruro de sodio 0,9% o en cloruro de sodio 0,45% /dextrosa 2,5%. La administración de BENDAMUSTINA se debe completar dentro de este periodo.

#### DESCRIPCION PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Frasco ampolla de un solo uso de BENDAMUSTINA para inyección que contiene 100 mg de Clorhidrato de Bendamustina como liofilitizado blanco a amarillo.

Frasco ampolla de un solo uso de BENDAMUSTINA para inyección que contiene 25 mg de Clorhidrato de Bendamustina como liofilitizado blanco a amarillo.

BENDAMUSTINA contiene clorhidrato de Bendamustina, una droga alquilante en el principio activo.

BENDAMUSTINA para inyección está diseñado para la infusión intravenosa únicamente después de la reconstitución con 20 ml de agua estéril para inyección USP; para la concentración de 100 mg, y después de una mayor dilución con cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio para inyectables al 0,45% USP. Se suministra como liofilitizado blanco a amarillo estéril en un frasco ampolla para un solo uso. Cada frasco ampolla contiene 100 mg de clorhidrato de Bendamustina y 170 mg de manitol.

El pH de la solución reconstituida es de 2,5-3,5.

#### CONTRAINDICACIONES

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).

Durante la lactancia. Insuficiencia hepática grave (Bilirrubina > 3 mg/dl). Ictericia. Mielosupresión grave y alteraciones importantes de los recuentos hematológicos (reducción de los valores de leucocitos o plaquetas a <3.000/ $\mu$ L o <75.000/ $\mu$ L, respectivamente). Cirugía mayor menos de 30 días antes del inicio del tratamiento. Infecciones, especialmente si van acompañadas de leucopenia. Vacuna de la fiebre amarilla.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**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 (consultar tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión, uno tuvo septicemia neutropénica, otro hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y el tercero 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 nádires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Es posible que los nádires 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 mayor o igual 1 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas mayor o igual a 75 x 10<sup>9</sup>/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 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 con la infusión.

#### Síndrome de lisísis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisísis tumoral asociado con el tratamiento con BENDAMUSTINA en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisísis 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 anticancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con BENDAMUSTINA.

Se han informado casos de síndrome de Stevens Johnson, algunos mortales, cuando se administró BENDAMUSTINA simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromos. 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, trastornos mielo proliferativos, 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 incluido 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).

#### 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,

diseña, sarpullido y estomatitis. (Ver experiencia de estudios clínicos en NHL).

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

Las reacciones adversas con más frecuencia con bendamustina clorhidrato con reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas generales (fiebre) y síntomas gastrointestinales (náusea, vómitos). La tabla siguiente refleja los datos obtenidos en los ensayos clínicos de bendamustina clorhidrato.

Clasificación de los órganos y sistema de MedDra	Muy frecuentes > o = 1/10	Frecuentes 1/100 a <1/10	Poco frecuente 1/1000 a <1/100	Raras > o = 1/10000 a <1/1000	Muy rara <1/10000
Infecciones e infestaciones	Infección NE*			Sepsis	Neumonía primaria atípica
Neoplasia benigna, maligna		Síndrome de lisísis tumoral			
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Leucopenia NE*, trombocitopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia			Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad NE*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Choque anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, ataxia, encefalitis,
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca, por ej., Palpitaciones, angina de pecho, arritmia,	Derrame pericárdico		Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Trastornos vasculares	Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia cardíaca aguda	Febre
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nauseas vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, esofagitis hemorrágica gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos NE*		Eritema, dermatitis, prurito, erupción macopapular, hiperhidrosis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Inflamación de mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia		Fracaso multiorgánico
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipopotasemia			

\*NE= no especificado.

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

El coiciente CD4/CD8 puede disminuir. Se observó una reducción del recuento linfocitario. En pacientes inmunosuprimidos, puede aumentar el riesgo de infección (p.ej., por herpes zoster). Ha habido informes aislados de necrosis tras una administración extravascular accidental y de necrosis epidémica tóxica, síndrome de lisísis tumoral y anafilaxia. Existen informes de tumores secundarios que incluyen síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado su asociación con la terapia con Bendamustina.