

<span></span>	<b>Producto:</b> Bendam (Bendamustina Clorhidrato 25/100 mg)	<span></span>
<span></span>	<b>Presentación:</b> Polvo para solución Inyectable	<span></span>
<span></span>	<b>País/es:</b> PY - BO - PL	<span></span>
<b>Material:</b> IPP	<b>Referencias</b> (No imprimir Falso)	<b>Versión del proceso interno:</b> P03
<b>Medida:</b> 180 x 250 mm	<span>←</span> <b>Cotas</b>	
<b>Código de Material Nuevo:</b> 120783-00		
<b>Código Visual:</b> 9 - 37 - 43		
<b>Código de Material Anterior:</b> 120592-00		
<b>Soporte:</b> Según Especificación		
<b>Gramaje:</b> Según Especificación		
<b>Color:</b> Negro		
<b>Proceso#</b>	<b>Fecha - Sector</b>	<b>Modificaciones Realizadas</b>
P00		Motivo
P01	19-5-2023	Modificación
P02		Marca registrada
P03	10-8-2023	Modificaciones AR
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

## Knight®

# Bendam® 25/100

## Clorhidrato de Bendamustina 25 mg

## Clorhidrato de Bendamustina 100 mg

### Para administración intravenosa

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta médica

Industria Argentina

Prospecto

### COMPOSICIÓN:

#### BENDAM 25

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de Bendamustina .....25 mg

Excipientes: Manitol .....c.s.

#### BENDAM 100

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina ..... 100 mg

Excipientes: Manitol .....c.s.

<b>Código ATC:</b> L01AA09
----------------------------

**ACCION TERAPEUTICA:** Antineoplásicos alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada.

#### INDICACIONES:

##### Leucemia linfocítica crónica (LLC):

BENDAM está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. La eficacia en relación con primeras líneas de terapia fuera del clorambucilo aún no ha podido ser establecida.

##### Linfoma no-Hodgkin (LNH):

BENDAM , inyectable, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente de células B, con progresión durante o dentro de los seis meses de iniciado el tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab.

#### FARMACOLOGIA CLINICA:

**Mecanismo de acción:** La bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol de tipo purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos electrofilicos alqulicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con porciones nucleofílicas ricas en electrones, que favorecen el entrecruzamiento de las moléculas del ADN. La unión covalente bifuncional puede llevar a la muerte celular por diversas vías. La bendamustina actúa tanto sobre las células en estado latente como también en el proceso de división celular. Aún no se conoce con exactitud cual es el mecanismo de acción de la bendamustina.

#### Farmacocinética:

**Absorción:** Después de administrar una dosis IV única de clorhidrato de bendamustina, la concentración máxima por lo general ocurre al finalizar la infusión. La proporcionalidad de la dosis de bendamustina aún no ha sido estudiada.

**Distribución:** *In vitro*, la unión de la bendamustina a las proteínas plasmáticas en los seres humanos osciló entre el 94 y el 96% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 1 - 50 µg/mL. Los datos han mostrado que la bendamustina no desplaza ni es desplazada por fármacos altamente ligados a las proteínas. Los rangos de concentración sangre-plasma en los seres humanos oscilaron entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL. Esto indica que la bendamustina se distribuye libremente en la sangre humana. En los seres humanos, el volumen medio de distribución en estado estable fue de aproximadamente 25 L.

**Metabolismo:** Los datos *in vitro* indican que la bendamustina se metaboliza principalmente mediante hidrólisis en metabolitos que tienen una baja actividad citotóxica. Los estudios *in vitro* indican que dos metabolitos activos menores, el M3 y el M4, se forman principalmente por acción de la isoenzima CYP1A2. No obstante, las concentraciones plasmáticas de dichos metabolitos son 1/10 y 1/100 en relación con el compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la acción de la bendamustina.

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

**Eliminación:** No se han realizado estudios de balance de masa en seres humanos. Los estudios preclínicos con marcadores radioactivos indican que aproximadamente el 90% de la bendamustina administrada se recupera y excreta principalmente en las heces. El clearance de bendamustina en los seres humanos es de aproximadamente 700 mL/minuto. Después de la administración intravenosa de una dosis única de 120 mg/m² de bendamustina durante 1 hora, la vida media del compuesto original es de aproximadamente

40 minutos. La vida media de eliminación terminal del M3 y del M4 es de aproximadamente 3 horas y 30 minutos, respectivamente. La bendamustina produce poca o ninguna acumulación plasmática cuando se la administra en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

**Insuficiencia renal:** Al analizar la farmacocinética de la bendamustina en pacientes tratados con 120 mg/m² no se observó ningún efecto significativo de insuficiencia renal (Clearance de Creatinina entre 40 y 80 mL/min, N=31). La bendamustina no fue estudiada en pacientes con clearance de creatinina < 40 mL/min. No obstante, cabe destacar que estos resultados son limitados y, por lo tanto, la bendamustina debe ser utilizada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La bendamustina no debe utilizarse en pacientes cuyo clearance de creatinina es < 40 mL/min.

**Insuficiencia hepática:** Al analizar la farmacocinética de la bendamustina en pacientes tratados con 120 mg/m² no se observó ningún efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN (Limite Superior de la Normalidad), AST ≥ LSN a 2,5 x LSN, y/o LSN ≥ LSN a 5,0 x LSN, N=26). La bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. No obstante, cabe destacar que estos resultados son limitados y, por lo tanto, la bendamustina debe ser utilizada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve. La bendamustina no debe utilizarse con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2,5 - 10 x LSN y bilirrubina total 1,5 - 3 x LSN) o severa (bilirrubina total > 3 x LSN).

**Edad:** La exposición a la bendamustina (según las mediciones del ABC y de la C<sub>max</sub>) fue estudiada en pacientes entre 31 y 84 años de edad. La farmacocinética de la bendamustina (ABC y C<sub>max</sub>) no mostró diferencias significativas entre pacientes menores a los 65 años de edad ni entre los de edad superior o igual a 65 años.

**Sexo:** La farmacocinética de la bendamustina fue similar entre pacientes de ambos sexos.

**Raza:** Aún no ha podido determinarse el efecto de la raza en la seguridad y/o la eficacia de Bendamustina. Al comparar los resultados obtenidos de un estudio cruzado, los pacientes de origen japonés (n = 6) mostraron un promedio de exposición 40% superior al de los pacientes que no eran de origen japonés tratados con la misma dosis. Aún no se ha determinado la importancia de esta diferencia registrada en los pacientes japoneses en relación con la eficacia de Bendamustina.

**Farmacocinética/Farmacodinamia:** En base a los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de los datos obtenidos de pacientes con LNH, se pudo observar una correlación entre las náuseas y la C<sub>max</sub> de bendamustina.

#### ESTUDIOS CLINICOS:

**Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):** Se evaluó la eficacia y la seguridad de Bendamustina en un estudio abierto, aleatorio, multicéntrico y controlado en una comparación con clorambucilo. El estudio se llevó a cabo con 301 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con estadificación Binet B o C (estadios Rai I - IV) y con necesidad de inicio de tratamiento para la LLC. Los criterios de necesidad de tratamiento incluían: insuficiencia hematopoyética, presencia de síntomas B, enfermedad rápidamente progresiva, o riesgo de complicación por linfadenopatía generalizada. Fueron excluidos del estudio los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o con transformación en leucemia proliferocítica.

Los pacientes que participaron en los grupos de tratamiento (Bendamustina y clorambucilo) fueron evaluados teniendo en cuenta las siguientes características basales: edad (edad promedio 63 vs. 66), sexo (63% vs. 61% hombres), estadificación Binet (71% vs. 69% Binet B), linfadenopatía (79% vs. 82%), bazo agrandado (76% vs. 80%), hígado agrandado (48% vs. 46%), médula ósea hipercelular (79% vs. 73%), presencia de síntomas "B" (51% vs. 53%), recuento de linfocitos (promedio 65,7x109/L vs. 65,1x10<sup>9</sup>/L) y concentración de deshidrogenasa láctica sérica (promedio 370,2 vs. 388,4 U/L). El 90% de los pacientes en ambos grupos tratados presentaron confirmación inmuno-fenotípica de LLC (CD5, CD23, y CD19 o CD20, o ambas). Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir Bendamustina en una dosis de 100 mg/m², administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los Días 1 y 2, o clorambucilo en una dosis de 0,8 mg/kg (peso normal según el índice de Broca) administrada por vía oral en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se calcularon los criterios de evaluación sobre la eficacia del tratamiento: la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión, utilizando un algoritmo pre-especificado basado en los criterios del grupo de trabajo del NCI (Instituto Nacional del Cáncer) para la LLC1.

Los resultados de este estudio abierto y aleatorio mostraron una mayor tasa de respuesta global y una mayor sobrevida libre de progresión en el grupo tratado con Bendamustina en comparación con el grupo tratado con clorambucilo (ver la Tabla 5). Aún no se disponen de datos maduros respecto a la tasa de sobrevida.

Tabla 5: Datos sobre la eficacia en el tratamiento de la LLC

	BENDA-MUSTINA (N=153)	Clorambud-lo (N=148)	Valor-p
Tasa de respuesta (%)			
Tasa de respuesta global (95% IC)	90 (59) (51,0, 66,6)	38 (26) (18,6, 32,7)	<0.0001
Respuesta Completa (RC) <sup>†</sup>	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta parcial nodular (RPh) <sup>**</sup>	4 (3)	0	
Respuesta Parcial (RP) <sup>†</sup>	73 (48)	37 (25)	
Sobrevida libre de progresión (SLP) <sup>††</sup>			
Meses promedio (95% IC)	18 (11,7, 23,5)	6 (5,6, 8,6)	
Tasa de riesgo (95% IC)	0,27 (0,17, 0,43)		<0.0001

IC = intervalo de confianza

\* RC fue definida como: recuento de linfocitos en sangre periférica ≤ 4.0 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/L, hemogloblina >110 g/L, sin transfusiones, ausencia de hepato-esplenomegalia palpable, linfonodos ≤ 1.5 cm, < 30% linfocitos sin nodularidad en al menos una biopsia de médula ósea normocelular y ausencia de síntomas "B". Los criterios clínicos y de laboratorio debieron mantenerse durante por lo menos 56 días.

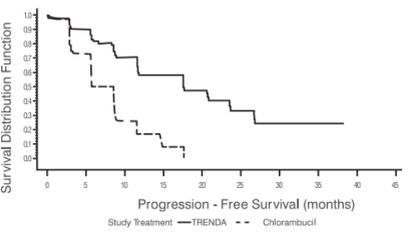
\*\* RPh fue definida de igual forma que la RC, con la excepción de que la biopsia de médula ósea muestra nódulos persistentes.

† RP fue definida como: disminución de ≥ 50% en el recuento de linfocitos en sangre periférica respecto al valor registrado en la línea basal pre-tratamiento y disminución de ≥50% en la linfadenopatía o reducción de ≥50% en el tamaño del bazo o del hígado, así como también deberá observarse alguna de las siguientes mejoras hematológicas: neutrófilos ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L o un 50% de mejora respecto al valor basal; plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/L, o un 50% de mejora respecto al valor basal; hemogloblina >110g/L, o un 50% de mejora respecto al valor basal sin transfusiones por un período de por lo menos 56 días.

†† SLP (sobrevida libre de progresión) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

Kaplan-Meier calculó la sobrevida libre de progresión, comparando Bendamustina con clorambucilo, y los resultados se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Sobrevida libre de progresión



**Linfoma No-Hodgkin (LNH):** La eficacia de Bendamustina fue evaluada en un estudio con un grupo único realizado en 100 pacientes con LNH indolente de células B cuya enfermedad había progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab. Los pacientes eran incluidos si recaían después de 6 meses de administrada la primera dosis (monoterapia) o la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab. Todos los pacientes recibieron Bendamustina por vía intravenosa en una dosis de 120 mg/m², en los Días 1 y 2 del ciclo de 21 días. Los pacientes recibieron hasta 8 ciclos de tratamiento.

La edad promedio de los pacientes fue de 60 años; el 65% eran de sexo masculino y el 95% mostró un nivel de rendimiento en la línea basal de 0 o 1 (según la clasificación de la OMS). Los principales subtipos de tumores fueron los siguientes: linfoma folicular (62%), linfoma linfocítico pequeño y difuso (21%) y linfoma de la zona marginal (16%). El 99% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa, el 91% de los pacientes habían recibido terapia previa con un agente alquilante y el 97% de los pacientes habían recaído dentro de los seis meses después de la administración de la primera dosis (monoterapia) o de la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab.

La eficacia se basó en la evaluación realizada por un Comité Revisor Independiente e incluyó la tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta completa no confirmada + respuesta parcial) y la duración de la respuesta (DR), que se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Datos sobre la eficacia en el tratamiento del LNH\*

Tasa de respuesta (%)	BENDAMUSTINA (N=100)
Tasa de respuesta global (RC+RCnc+RP) (95% IC)	74 (64,3, 82,3)
Respuesta Completa (RC)	13

Respuesta Completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta Parcial (RP)	57
Duración de la Respuesta (DR)	
Promedio en meses (95% IC)	9,2 meses (7,1, 10,8)

IC = intervalo de confianza.

\*CRI: La evaluación se basó en el criterio de respuesta al tratamiento definido por el Grupo de Trabajo Internacional (IWG-RC)2. Las modificaciones realizadas a dichos criterios especifican que una biopsia de médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplen con todos los otros criterios de Respuesta Completa debería evaluarse como Respuesta Parcial al tratamiento. No fue necesario que las muestras de médula ósea sean > 20 mm.

#### POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Recomendaciones posológicas para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLC)

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en el Día 1 y 2 del ciclo de 28 días, hasta completar los 6 ciclos.

**Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para leucemia linfocítica aguda:** La administración de Bendamustina debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L], podrá reiniciarse el tratamiento con Bendamustina según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Modificación de la dosis en presencia de toxicidad hematológica: en caso de toxicidad de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 50 mg/m² administrados en el Día 1 y 2; si la toxicidad de Grado 3 o mayor recurriese, la dosis deberá reducirse a 25 mg/m² administrados en el Día 1 y 2. Modificación de dosis en presencia de toxicidad no-hematológica: en caso de toxicidad clínicamente significativa de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 50 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo. Podría considerarse reajustar la dosis en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante.

#### Recomendaciones posológicas para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin (LNH): Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en el Día 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta completar los 8 ciclos.

**Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para linfoma no-Hodgkin:** La administración de Bendamustina debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L], podrá reiniciarse el tratamiento con Bendamustina según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

**Modificación de la dosis en presencia de toxicidad hematológica:** En caso de toxicidad de Grado 4, la dosis deberá reducirse a 90 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 4 recurriese, la dosis deberá reducirse a 60 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo.

Modificación de la dosis en presencia de toxicidad no-hematológica: En caso de toxicidad de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 90 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o mayor recurriese, la dosis deberá reducirse a 60 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo.

**Reconstitución/Preparación para la administración intravenosa:** Proceda a reconstituir cada frasco ampolla de BENDAM® en forma aséptica de la siguiente manera: **BENDAM**, frasco-ampolla de 25 mg: Agregue 5 mL de Agua Estéril para Inyecciones, USP.

**BENDAM**, frasco-ampolla de 100 mg: Agregue 20 mL de Agua Estéril para Inyecciones, USP.

\* Agite bien hasta obtener una solución clara, incolora o de un color amarillo suave, con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/mL. El polvo liofilizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. No utilice el producto reconstituido si observa partículas extrañas.

\* Asépticamente, retire la cantidad necesaria para la dosis requerida (en base a 5 mg/mL de concentrado) e inmediatamente transférala a una bolsa para infusión de 500 mL conteniendo 0.9% de cloruro de sodio para inyección, USP (solución salina normal).

Como alternativa de esta última puede utilizarse una bolsa para infusión de 500 mL conteniendo 2,5% de dextrosa y/0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP. La concentración final resultante de clorhidrato de bendamustina en la bolsa para infusión debería ser de 0,2 a 0,6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa para infusión dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Una vez transferida la solución, mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa para infusión. La solución reconstituida debe ser clara, incolora o de color amarillo claro. Utilice agua estéril para inyecciones, USP, para la reconstitución, y luego 0,9% de cloruro de sodio

para inyección, USP, o 2,5% de dextrosa/0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, para la dilución, según se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar partículas extrañas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución que no se utilice debe ser desechada de acuerdo con los procedimientos institucionales para la eliminación de medicamentos antineoplásicos.

**Estabilidad del reconstituido:** BENDAM no contiene preservantes antimicrobianos. La reconstitución deberá realizarse lo más cerca posible al momento de su administración.

Una vez diluido, ya sea con 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o con 2,5% de dextrosa/0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, el producto mantiene su estabilidad durante 24 horas si se conserva refrigerado (2-8°C) o durante 3 horas si se conserva a temperatura ambiente (15-30°C) y bajo la luz ambiente. La administración de BENDAM deberá completarse dentro de este período.

#### CONTRAINDICACIONES:

BENDAM está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides) a la bandamustina o al manitol.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

**Mielosupresión:** Los pacientes tratados con Bendamustina pueden presentar mielosupresión. En los dos estudios clínicos sobre linfoma no-Hodgkin, el 98% de los pacientes presentaba mielosupresión de Grado 3-4 (ver la Tabla 4). Tres de estos pacientes (2%) murieron como consecuencia de reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión (uno por sepsis neutropénica, otro por hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3, y el tercero por neumonía causada por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb), y los neutrófilos. En los estudios clínicos publicados los recuentos en sangre se monitorearon semanalmente en la fase inicial. Los nadires hematológicos se observaron fundamentalmente en la tercera semana de tratamiento. Dichos nadires pueden requerir un retraso de la dosis si la recuperación a los valores recomendados no ocurre en el primer día del siguiente ciclo programado. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, el recuento absoluto de neutrófilos debe ser ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L y el recuento de plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.

**Infecciones:** Tanto en los informes post-comercialización como en los estudios clínicos se reportaron infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. Las infecciones se asociaron con la hospitalización, el shock séptico y la muerte. Los pacientes que desarrollaron mielosupresión después del tratamiento con Bendamustina son más susceptibles a las infecciones.

Se recomienda que los pacientes que desarrollan mielosupresión después del tratamiento con Bendamustina comuniquen a su médico si tienen síntomas o signos de una posible infección.

**Anafilaxia y reacciones asociadas a la infusión:** Según los estudios clínicos publicados, con Bendamustina con frecuencia se reportaron reacciones asociadas a la infusión. Los síntomas de dichas reacciones incluyen: fiebre, escalofríos, prurito y rash. En raras ocasiones ocurrieron reacciones anafilácticas y anafilactoides de severa intensidad, especialmente durante el segundo ciclo de la terapia y en los ciclos subsiguientes. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y suspender la terapia en caso de reacciones graves. Los pacientes deberán ser consultados acerca de síntomas que sugieran reacciones asociadas a la infusión después del primer ciclo de terapia. Los pacientes que presentaron reacciones de tipo alérgicas de grado 3 o de mayor intensidad, en general no fueron sometidos a un nuevo estudio. Deberán tomarse medidas preventivas ante posibles reacciones graves, que incluyen el uso de antipiréticos y corticosteroides en los ciclos siguientes en pacientes que previamente experimentaron reacciones asociadas a la infusión de Grado 1 o 2.

**Síndrome de lisis tumoral:** Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización se reportó síndrome de lisis tumoral asociado con Bendamustina. Este síndrome parece presentarse en el primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, si no se interviene a tiempo, puede provocar insuficiencia renal aguda y hasta la muerte del paciente. Como medida preventiva se recomienda el monitoreo riguroso de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y de ácido úrico. También se utilizó alopurinol al comenzar la terapia con Bendamustina. Sin embargo, puede aumentarse el riesgo de toxicidad cutánea severa cuando Bendamustina y alopurinol se administran en forma concomitante.

**Reacciones cutáneas:** Tanto en los estudios clínicos publicados como en los informes post-comercialización sobre la seguridad y eficacia del producto se reportaron una cantidad de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyen: rash cutáneo, reacciones tóxicas y exantema buloso. Algunos de estos eventos ocurrieron cuando Bendamustina fue administrado en combinación con otros agentes anticancerígenos, de manera que se desconoce si tienen

relación directa con Bendamustina.

Según un estudio publicado, con Bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica. En pacientes tratados con rituximab se reportó necrólisis epidérmica tóxica.

Se reportaron casos de síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos fatales, cuando Bendamustina se administró en forma concomitante con alopurinol y con otros medicamentos que se sabe que producen este tipo de síndromes. La relación causal con Bendamustina no ha podido determinarse. Las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y aumentar su grado de gravedad a medida que avanza el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes que presentan reacciones cutáneas. Si dichas reacciones son graves o progresivas, el tratamiento con Bendamustina deberá demorarse o discontinuarse.

**Otras malignidades:** Hay informes de enfermedades malignas o premalignas que se han desarrollado en pacientes tratados con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielode aguda, y carcinoma bronquial. Aún no se ha determinado la relación causal con Bendamustina.

**Extravasación:** Existen informes de post-comercialización sobre extravasación de bendamustina que derivó en la hospitalización del paciente por eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación, incluyendo el monitoreo cuidadoso del sitio de la infusión para detectar enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis, durante y después de la administración de Bendamustina.

**Uso durante el embarazo:** Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratas y ratones administradas durante la organogénesis causaron un aumento en el número de reabsorciones fetales, malformaciones esqueléticas y anomalías viscerales, y disminución del peso corporal de los fetos.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Los datos que se describen a continuación reflejan, en estudios publicados la exposición a Bendamustina en 349 pacientes que participaron en un estudio controlado con droga activa (N=153) para tratar la leucemia linfocítica crónica y en dos estudios de brazo único (N=176) para tratar el linfoma no-Hodgkin indolente de células B. Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variadas, los índices de relaciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices obtenidos de los estudios clínicos realizados con otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas se relacionaron con el uso de Bendamustina en los estudios clínicos publicados.

**Mielosupresión:** Los pacientes tratados con Bendamustina pueden presentar mielosupresión. En los dos estudios clínicos sobre linfoma no-Hodgkin, el 98% de los pacientes presentaba mielosupresión de Grado 3-4 (ver la Tabla 4). Tres de estos pacientes (2%) murieron como consecuencia de reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión (uno por sepsis neutropénica, otro por hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3, y el tercero por neumonía causada por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb), y los neutrófilos. En los estudios clínicos, los recuentos en sangre se monitorearon semanalmente en la fase inicial. Los nadires hematológicos se observaron fundamentalmente en la tercera semana de tratamiento. Dichos nadires pueden requerir un retraso de la dosis si la recuperación a los valores recomendados no ocurre en el primer día del siguiente ciclo programado. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, el recuento absoluto de neutrófilos debe ser ≥ 1 x 10

siguientes en pacientes que previamente experimentaron reacciones asociadas a la infusión de Grado 1 o 2.

**Síndrome de lisis tumoral:** Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización se reportó síndrome de lisis tumoral asociado con Bendamustina. Este síndrome parece presentarse en el primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, si no se interviene a tiempo, puede provocar insuficiencia renal aguda y hasta la muerte del paciente. Como medida preventiva se recomienda el monitoreo riguroso de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y de ácido úrico. También se utilizó alopurinol al comenzar la terapia con Bendamustina .Sin embargo, puede aumentarse el riesgo de toxicidad cutánea severa cuando Bendamustina y alopurinol se administran en forma concomitante.

**Reacciones cutáneas:** Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización sobre la seguridad y eficacia del producto se reportaron una cantidad de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyen: rash cutáneo, reacciones tóxicas y exantema buloso. Algunos de estos eventos ocurrieron cuando Bendamustina fue administrado en combinación con otros agentes anticancerígenos, de manera que se desconoce si tienen relación directa con Bendamustina.

En un estudio con Bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica. En pacientes tratados con rituximab se reportó necrólisis epidérmica tóxica. Se reportaron casos de síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos fatales, cuando Bendamustina se administró en forma concomitante con alopurinol y con otros medicamentos que se sabe que producen este tipo de síndromes. La relación causal con Bendamustina no ha podido determinarse. Las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y aumentar su grado de gravedad a medida que avanza el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes que presentan reacciones cutáneas. Si dichas reacciones son graves o progresivas, el tratamiento con Bendamustina deberá demorarse o discontinuarse.

**Otras malignidades:** Hay informes de enfermedades malignas o premalignas que se han desarrollado en pacientes tratados con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda, y carcinoma bronquial. Aún no se ha determinado la relación causal con Bendamustina.

**Experiencia de los estudios clínicos sobre LLC:** Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Bendamustina en 153 pacientes. Bendamustina se estudió en un ensayo controlado con droga activa. Los pacientes que participaron del estudio tenían entre 45 y 77 años de edad; el 63% eran hombres, 100% de raza blanca, y no tenían experiencia previa en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Todos los pacientes iniciaron el estudio con una dosis de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días. Las reacciones adversas se reportaron de acuerdo con los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos (NCI-CTC, por sus siglas en inglés). En el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo tratado con Bendamustina que ocurrieron con una frecuencia mayor al 15% fueron: pirexia (24%), náuseas (20%).

**Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron:** astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad en la boca; somnolencia; tos; constipación; cefalea; inflamación de la mucosa y estomatitis. Se reportó aumento de hipertensión en 4 pacientes tratados con Bendamustina en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, no así en el grupo tratado con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se resolvieron con una medicación oral. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a los pacientes a suspender el tratamiento con Bendamustina fueron la hipersensibilidad (2%) y la pirexia (1%).

La Tabla 1 describe las reacciones adversas emergentes del tratamiento reportadas en ≥ 5% de los pacientes en cada grupo tratado durante el ensayo clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica.

**Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas ocurridas en el estudio clínico aleatorizado sobre Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en por lo menos el 5% de los pacientes**

Número (%) de pacientes	BENDAMUSTINA (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
	Todos los Grados	Grado 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
<b>Clase de sistema orgánico Término preferido</b>	<b>Todos los Grados</b>	<b>Grado 3/4</b>	<b>Todos los Grados</b>	<b>Grados 3/4</b>
<b>Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa</b>	<b>121 (79)</b>	<b>52 (34)</b>	<b>96 (67)</b>	<b>25 (17)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0

<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>				
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
<b>Trastornos del sistema inmune</b>				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
<b>Trastornos del metabolismomy nutricionales</b>				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y delmediastino</b>				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

La Tabla 2 describe los valores de laboratorio hematológicos de Grado 3 y 4 obtenidos de las pruebas de laboratorio para cada grupo tratado en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en los pacientes tratados con Bendamustina. El 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina debieron recibir transfusiones de sangre, en comparación con el 6% de los pacientes del grupo que recibió cloroambucilo.

**Tabla 2: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes tratados con Bendamustina o clorambucilo en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica**

	BENDA-MUSTINA		Clorambucilo N=141	
Alteraciones de laboratorio	Todos los Grados n (%)	Grados 3/4 n (%)	Todos los Grados n (%)	Grados 3/4 n (%)
Disminución dehemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, el 34% de los pacientes presentó niveles elevados de bilirrubina, algunos sin elevación significativa en los valores de AST y ALT. En el 3% de los pacientes se observó un aumento de bilirrubina de Grado 3 o 4. Los aumentos en los niveles de AST y ALT de Grado 3 y 4 se limitaron al 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con Bendamustina también pueden presentar cambios en los niveles de creatinina. En caso de detectarse alguna alteración, deberá continuarse el monitoreo de estos parámetros para evitar un deterioro significativo del paciente.

**Experiencia de los estudios clínicos sobre LNH:** Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Bendamustina en 176 pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente de células B tratados en dos estudios de brazo único. Los pacientes que participaron del estudio tenían entre 31 y 84 años de edad; el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución por raza fue la siguiente: 89% blancos, 7% negros, 3% hispanicos, 1% otras razas y <1% asiáticos. Estos pacientes recibieron Bendamustina por vía intravenosa en dosis de 120 mg/m² administrados los días 1 y 2 durante 8 ciclos de 21 días. Se observaron reacciones adversas en por lo menos el 5% de los pacientes con linfoma no-Hodgkin, independientemente del grado de gravedad, que se detallan en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (≥30%) fueron: náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%).

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de Grado 3 o 4 (≥5%) fueron: fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipocalcemia y deshidratación, todas reportadas en el 5% de los pacientes.

**Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas ocurridas en por lo menos el 5% de los pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) tratados con Bendamustina por clase de sistema orgánico y término preferido (N=176).**

Clase de sistema orgánico Término preferido	Número (%) de pacientes* Todos los Grados 3/4	
	Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)
<b>Trastornos cardíacos</b>		<b>94 (53)</b>
Taquicardia	13 (7)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)

Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroe-sofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0

<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
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 en el pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0

<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0

<b>Investigaciones</b>		
Disminución del peso corporal	31 (18)	3 (2)
<b>Trastornos del metabolismo y nutricionales</b>		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipocalcemia	15 (9)	9 (5)
<b>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	36 (21)	0
Mareos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringeo-laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Sibilancia	8 (5)	0
Conestión nasal	8 (5)	0
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		
Rash	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Sequedad de la piel	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

\*Los pacientes pueden haber reportado más de 1 reacción adversa
NOTA: Los pacientes fueron contados una sola vez, tanto para la clase de sistema orgánico como para el término preferido.

La Tabla 4 describe las toxicidades hematológicas en los pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados en los dos estudios combinados de brazo único, en base a los valores de laboratorio y al grado de CTC (Criterios Comunes de Toxicidad). Los resultados de laboratorio clínicamente importantes que indican valores nuevos o empeoramiento desde la línea basal (que ocurrieron en >1% de los pacientes en un grado 3 o 4), en los pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados en los dos estudios combinados de brazo único fueron: hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

**Tabla 4: Incidencia de alteraciones hematológicas de laboratorio en pacientes tratados con Bendamustina en los estudios sobre linfoma no-Hodgkin.**

Variable hematológica	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grados3/4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios se reportaron reacciones adversas severas (sin importar la causalidad) en el 37% de los pacientes que recibieron Bendamustina. Las más comunes ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes y fueron la neutropenia febril y la neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes reportadas en los estudios clínicos y/o durante la experiencia post-comercialización fueron: insuficiencia renal

aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento reportadas en los estudios clínicos incluyeron: infección por mielosupresión, neumonía, síndrome de lisis tumoral, y reacciones a la infusión. Las reacciones adversas ocurridas con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con Bendamustina fueron: disgeusia/alteración del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

**Experiencia post-comercialización:** Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de Bendamustina después de su aprobación. Debido a que dichas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria por un número incierto de pacientes, no siempre resulta posible realizar una estimación confiable de la frecuencia de las mismas ni establecer una relación causal entre el evento y la exposición al medicamento: anafilaxis; y las reacciones en el sitio de la infusión o inyección incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón. Ocurrieron reacciones cutáneas (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica) cuando Bendamustina se administró en forma concomitante con Alopurinol y con otros medicamentos conocidos por causar estos síndromes.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre la interacción farmacocinética entre Bendamustina y otros medicamentos. Los metabolitos activos de la Bendamustina, gama-hidroxi Bendamustina (M3) y N-desmetil Bendamustina (M4) se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (como la Fluvoxamina y la Ciprofloxacina) tienen el potencial necesario de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (como el Omeprazol y el tabaquismo) tienen el potencial necesario de reducir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Debe tenerse especial cuidado, o considerar un tratamiento alternativo, en pacientes que reciben una terapia concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2. Aún no se ha evaluado totalmente cual es el rol que los sistemas de transporte activo desempeñan en la distribución de la bendamustina. Los datos *in vitro* sugieren que la P-glicoproteína, una proteína de resistencia en el cáncer de mama y otros transportadores de efluentes pueden estar involucrados en la distribución de la Bendamustina. De acuerdo con los datos *in vitro*, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo por acción de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ó 3A4/5, ni que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

**USO EN POBLACIONES ESPECIALES:**

**Embarazo. Embarazo categoría D:** Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina de 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administradas durante la organogénesis causaron un aumento en el número de reabsorciones fetales, malformaciones esqueléticas y anomalías de viscerales (exencefalia, paladar hendido, costillas accesorias y deformaciones en la columna vertebral) y disminución del peso corporal de los fetos. Esta dosis no pareció ser tóxica para las madres y no se evaluaron dosis menores.

La reiteración de las dosis intraperitoneales en los ratones entre los días 7 y 11 de gestación produjo aumentos de reabsorciones fetales a partir de 75 mg/m² (25 mg/kg) y de malformaciones a partir de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a los registrados después de la administración intraperitoneal única. Las dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina a partir de los 120 mg/m² (20 mg/kg) administradas a las ratas los días 4, 7, 9, 11 ó 13 durante la gestación, causó letalidad embrionaria y fetal, traducida en el aumento de reabsorciones fetales y la reducción del número de fetos vivos. En las ratas tratadas se observó un aumento importante de malformaciones externas (que afectan la cola, la cabeza, y hernia en los órganos externos (exonfalos)) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia). No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento deberá ser advertida acerca del riesgo potencial para el feto.

**Madres en período de lactancia:** Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y el riesgo de reacciones adversas severas que pueden producirse en los niños lactantes y, dada la tumorigenicidad que la Bendamustina mostró tener en los estudios conducidos con animales, deberá decidirse entre discontinuar la lactancia o interrumpir la terapia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Uso en pediatría:** Aún no se ha podido establecer la seguridad ni la eficacia de Bendamustina en pacientes pediátricos.

**Uso en geriatría:** En los estudios clínicos sobre LLC y LNH, no se registraron diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) y los pacientes más jóvenes.

**Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):** En el estudio clínico aleatorizado sobre LLC, 153 pacientes recibieron

Bendamustina. La tasa de respuesta global para los pacientes de menos de 65 años de edad fue del 70% (n=82) para Bendamustina y del 30% (n=69) para el clorambucilo. La tasa de respuesta global para los pacientes ≥ 65 años de edad fue del 47% (n=71) para Bendamustina y del 22% (n=79) para el clorambucilo. La media de sobrevida libre de progresión para los pacientes de menos de 65 años de edad fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo del clorambucilo. La media de sobrevida libre de progresión para los pacientes mayores de 65 años de edad fue de 12 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucilo.

**Linfoma No-Hodgkin:** La eficacia (la Tasa de Respuesta Global y la Duración de la Respuesta) fue similar en los pacientes < 65 años de edad y en los pacientes ≥ 65 años. Sin importar la edad, todos los 176 pacientes reportaron al menos una reacción adversa.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la bendamustina. Bendamustina debería utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con un clearance de creatinina < 40 mL/min.

**Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la Bendamustina. Bendamustina deberá utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10 x LSN (Límite Superior de la Normalidad) y bilirrubina total 1.5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total > 3 x LSN).

**Sexo:** No se observaron diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la incidencia global de reacciones adversas en ninguno de los dos estudios (LLC y LNH). **Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):** En el estudio clínico aleatorizado sobre LLC, la tasa de respuesta global (TRG) en los hombres (n=97) y en las mujeres (n=56) en el grupo tratado con Bendamustina fue del 60% y del 57%, respectivamente. La TRG en los hombres (n=90) y en las mujeres (n=58) en el grupo tratado con clorambucilo fue del 24% y del 28%, respectivamente.

En este estudio, la media de sobrevida libre de progresión en los hombres fue de 19 meses en el grupo tratado con Bendamustina y de 6 meses en el grupo tratado con clorambucilo.

En las mujeres, la media de sobrevida libre de progresión fue de 13 meses en el grupo tratado con Bendamustina y de 8 meses en el grupo tratado con clorambucilo.

**Linfoma No-Hodgkin (LNH):** La farmacocinética de la Bendamustina fue similar en hombres y mujeres con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres en relación con la eficacia (tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DR)).

**TOXICOLOGIA NO-CLINICA:**

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:** La Bendamustina resultó carcinogénica en los ratones. Luego de aplicar inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la menor dosis estudiada) y de 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en las hembras de ratones AB/Jena. La administración oral de dosis de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis estudiada) durante cuatro días, produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares. La Bendamustina ha probado ser mutagénica y clastogénica. En un ensayo de mutación bacteriana reversa (Test de Ames), la Bendamustina demostró aumentar la frecuencia revertiente en ausencia y en presencia de activación metabólica. La Bendamustina resultó ser clastogénica en los linfocitos humanos *in vitro* y en las células de médula ósea de ratas *in vivo* (aumento en los eritrocitos policromáticos micronucleados) a partir de 37,5 mg/m², la menor dosis estudiada.

Se reportó deterioro de la espermatogénesis, azoospermia y aplasia germinal total, en los hombres tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos. En ciertos casos, la espermatogénesis puede regresar en pacientes que se encuentran en remisión, pero esto puede ocurrir sólo varios años después de discontinuada la quimioterapia intensa. Deberá advertirse a los pacientes acerca del riesgo potencial en sus capacidades reproductivas.

**Manipuleo seguro y disposición de residuos:** Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manipuleo y en la preparación de las soluciones para la infusión con BENDAM. Se recomienda el uso de guantes y gafas protectoras para evitar la exposición en caso de rotura de algún envase o de derrame accidental. Si la solución de BENDAM entra en contacto con la piel, lave el área afectada de inmediato y cuidadosamente con agua y jabón. Si BENDAM entra en contacto con las membranas mucosas, enjuague cuidadosamente con abundante agua. Deben considerarse los procedimientos destinados a un correcto manipuleo y una adecuada eliminación de las drogas anticancerígenas.

**SOBREDOSIFICACION:**

La LD50 intravenosa del Clorhidrato de Bendamustina en las ratas y en los ratones es de 240 mg/m². Las toxicidades incluyen: sedación, temblores, ataxia, convulsiones y

dificultad respiratoria. En base a la experiencia clínica reportada hasta el momento, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG considerados dosis-limitantes en los días 7 y 21 después de la administración. Estos cambios incluyeron: prolongación del intervalo QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones en el segmento ST y en la onda T (dos pacientes) y bloqueo fascicular anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección permanecieron dentro de los límites normales en todos los pacientes.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de BENDAM. Por lo tanto, tales casos deberán manejarse con medidas primarias de soporte, que incluyen el monitoreo de los parámetros hematológicos y la evaluación cardiológica (ECG). Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Atención especializada para niños: Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal (011)-4-962-2247 ó (011) 4-962-6666 Atención especializada para adultos: Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)4-801-5555 Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777

*En Paraguay:* En caso de intoxicación por sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología. Av. Gral. Santos y T. S. Mongelos - Tel.: 205 800.

**PRESENTACION:**

**BENDAM 25** (Clorhidrato de Bendamustina 25 mg) para inyección, en frasco ampolla unidosis conteniendo 1 vial.

**BENDAM 100** (Clorhidrato de Bendamustina 100 mg) para inyección, en frasco ampolla unidosis conteniendo 1 vial.

**CONSERVACION:**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Proteger de la luz.