



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada. Bendamustina.

Código ATC: L01AA09.

3.1. Farmacodinamia

Bendamustina clorhidrato es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina clorhidrato se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultado, se alteran las funciones de la matriz del ADN, de la síntesis y reparación del ADN.

El efecto antitumoral de bendamustina clorhidrato se ha demostrado en diversos estudios in vitro en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e in vivo en diferentes modelos experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

Se ha demostrado que bendamustina clorhidrato tiene un perfil de actividad en líneas celulares de tumores humanos distinto al de otros agentes alquilantes. El principio activo presentó una resistencia cruzada nula o muy escasa en líneas celulares de tumores humanos con diferentes mecanismos de resistencia debido, en parte, a una interacción con el ADN comparativamente persistente. También se ha demostrado en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa entre bendamustina clorhidrato y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.

3.2. Farmacocinética

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión IV de 20 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

Después de 30 minutos de perfusión IV, el volumen de distribución central fue de 19,3 L. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolo IV fue de 15,8 a 20,5 litros.

Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Biotransformación

Una importante vía de eliminación de bendamustina clorhidrato es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina.

En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina clorhidrato es la conjugación con glutatión.

In vitro, bendamustina clorhidrato no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP3A4.

Eliminación

El aclaramiento total medio en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión iv de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 mL/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina.

En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

Insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina >10 mL/min, incluidos pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal, en cuanto a la C_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la t_{1/2β}, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30% - 70% de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la C_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la t_{1/2β}, el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina clorhidrato se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en personas de hasta 84 años de edad. La edad avanzada no afectó a la farmacocinética de bendamustina clorhidrato.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.

En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina clorhidrato es embriotóxica y teratógena.

Bendamustina clorhidrato induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina clorhidrato ha sido cancerígena.

4. INDICACIONES

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 trasplante 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.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

120 - 150 mg/m² de área de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2, combinados con 60 mg/m² de área de superficie corporal de prednisona IV u oral los días 1 a 4 de cada ciclo de 4 semanas.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Según los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina > 10 mL/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL). Se recomienda reducir la dosis en un 30% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dL).

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL).

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bendamustina en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento se debe suspender o posponer si los valores de leucocitos o de plaquetas se han reducido a < 3.000/μL o < 75.000/μL, respectivamente. El tratamiento se podrá reanudar cuando los valores de leucocitos hayan aumentado a > 4.000/μL y los de plaquetas a > 100.000/μL.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los niveles mínimos de leucocitos y plaquetas se alcanzan tras 14 a 20 días y se regeneran al cabo de 3 a 5 semanas. Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización de los recuentos hematológicos.

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (Common Toxicity Criteria) observados en el ciclo anterior. En caso de toxicidad de grado 3, se recomienda reducir la dosis un 50%. En caso de toxicidad de grado 4 de los CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Si un paciente precisa una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual, se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

Al manipular bendamustina clorhidrato, debe evitarse la inhalación y el contacto con la piel o las membranas mucosas (usar guantes y prendas protectoras). Las partes del cuerpo que se hayan contaminado se lavarán cuidadosamente con agua y jabón, los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de trabajo de seguridad especial (flujo laminar) con una lámina de aluminio desechable absorbente e impermeable a los líquidos. Las trabajadoras embarazadas no deberán manipular citostáticos.

El polvo concentrado para la solución en infusión se debe reconstituir con agua para inyección de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0, 9%). La solución se administra mediante infusión intravenosa, durante 30 - 60 minutos, usando una técnica aséptica.

Los viales son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todo el material residual se realizará de acuerdo a la normativa local.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección sin especificar (incluye infecciones oportunistas (p.ej. *Herpes zoster*, citomegalovirus, hepatitis B).

Poco frecuentes: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Raras: Sepsis.

Muy raras: Neumonía atípica primaria.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Síndrome de lisis tumoral.

Poco frecuentes: Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia.

Frecuentes: Hemorragia, anemia, neutropenia.

Poco frecuentes: Pancitopenia.

Raras: Insuficiencia de médula ósea.

Muy raras: Hemolisis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad sin especificar.

Raras: Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.

Muy raras: Shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio.

Raras: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo.

Raras: Afonía.

Muy raras: Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Disfunción cardiaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia.

Poco frecuentes: Derrame pericárdico.

Muy raras: Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca.

Frecuencia no conocida: Fibrilación auricular.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión.

Rara: Insuficiencia circulatoria aguda

Muy raras: Flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disfunción pulmonar.

Muy raras: Fibrosis pulmonar.

Frecuencia no conocida: Neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito.

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, estomatitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy raras: Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar.

Raras: Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Fallo renal, diabetes insípida nefrogénica.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Amenorrea.

Muy raras: Infertilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia.

Frecuentes: Dolor, escalofrío, deshidratación, anorexia.

Muy raras: Fallo multiorgánico.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea.

Frecuentes: Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, Hipopotasemia.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*.

Cuando bendamustina clorhidrato se combina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado

funcional del paciente, o que deteriore la función de la médula ósea, puede aumentar la toxicidad de bendamustina.

La combinación de bendamustina clorhidrato con ciclosporina o tacrolimus, puede provocar una excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden disminuir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede conllevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina clorhidrato incluye la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden padecer mielosupresión. En caso de mielosupresión asociada al tratamiento, se controlarán los leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos, al menos una vez por semana. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, se recomiendan los siguientes parámetros: valores de leucocitos y/o plaquetas $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 100.000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Se ha notificado casos de infección, incluyendo neumonía y sepsis; raramente la infección se ha asociado a hospitalización, choque séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia o linfopenia, después del tratamiento con bendamustina, son más susceptibles a presentar infecciones. Se aconsejará a los pacientes con mielosupresión tras el tratamiento con bendamustina, que se pongan en contacto con un médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.

Se han notificado numerosas reacciones cutáneas. Estos eventos han incluido erupciones, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron al administrar bendamustina en combinación con otros agentes anticancerosos, por lo que la relación precisa es incierta. Cuando ocurre una reacción cutánea, ésta puede ser progresiva y aumentar en intensidad al proseguir el tratamiento. Si la reacción cutánea empeora, bendamustina se interrumpirá o se suspenderá. Frente a reacciones cutáneas graves, que se sospechan relacionadas con bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se controlará estrictamente la concentración de potasio en sangre; se suministrará un suplemento de potasio si su concentración plasmática es $< 3,5 \text{ mEq/L}$, y se deberá practicar un ECG.

Náuseas, vómitos: puede administrarse un antiemético para el tratamiento sintomático de náusea y vómito.

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con bendamustina en pacientes de ensayos clínicos. Suele iniciarse en las 48 horas siguientes a la primera dosis de bendamustina y, si no se interviene, puede provocar una insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen un volumen adecuado y un estrecho control de la bioquímica sanguínea, en particular de los niveles de potasio y ácido úrico. Se puede considerar el empleo de alopurinol durante la primera semana, o las dos primeras semanas, de terapia con bendamustina, aunque no necesariamente como estándar. Sin embargo, se han notificado algunos casos de Síndrome Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica con la administración concomitante de bendamustina y alopurinol.

En los ensayos clínicos con frecuencia han ocurrido reacciones a la infusión de bendamustina. Generalmente, los síntomas son leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En raras ocasiones, han ocurrido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de terapia, se deberá preguntar a los pacientes por la presencia de síntomas que sugieran una reacción a la infusión. Se deberá considerar la toma de medidas para prevenir reacciones graves, tales como antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides, en los ciclos subsiguientes, en los pacientes que, previamente, hayan presentado reacciones a la infusión. Normalmente, no se reanudó el tratamiento en pacientes que habían presentado reacciones de tipo alérgico de Grado 3 o peores.

Bendamustina clorhidrato es teratogénica y mutagénica. Las mujeres no se deben embarazar durante el tratamiento. Los hombres no deben concebir hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento. Debido a la posibilidad de infertilidad irreversible, deberían pedir consejo acerca de la conservación del espermatozoides antes del tratamiento con bendamustina clorhidrato.

Extravasación: Una inyección extravasada se debe parar inmediatamente. La aguja se retirará después de una corta aspiración. A continuación, se refrescará el área de tejido afectada y se elevará el brazo. Otros tratamientos, como los corticosteroides no producen un beneficio claro.

Existen informes de tumores secundarios, que incluyen el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado su asociación con la terapia con bendamustina

8.2. Embarazo

Los datos relativos al uso de bendamustina clorhidrato en mujeres embarazadas son limitados. En los estudios preclínicos, bendamustina resultó letal para el embrión y el feto, teratogénica y genotóxica. No se administre durante el embarazo o cuando se

sospeche su existencia. Si el embarazo ocurre durante el tratamiento, se informará a la paciente de los riesgos para el feto y se controlará estrictamente.

8.3. Lactancia

Se desconoce si bendamustina clorhidrato pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos antes y durante la terapia con bendamustina clorhidrato.

Se aconseja a los hombres en tratamiento con bendamustina clorhidrato que no conciban hijos durante y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Antes del tratamiento, deberían pedir consejo en relación a la conservación del esperma, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible causada por la terapia con bendamustina clorhidrato.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado casos de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con bendamustina. Se explicará a los pacientes que, si presentan estos síntomas, debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL).

Ictericia.

Mielosupresión grave y alteraciones importantes de los recuentos hematológicos; reducción de los valores de leucocitos o plaquetas < 3.000/ μ L o < 75.000/ μ L, respectivamente.

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Tras la administración de una infusión durante 30 minutos de bendamustina clorhidrato, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Ocurrieron acontecimientos cardíacos de grados 2 CTC compatibles con



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

cambios isquémicos en el ECG, que fueron considerados limitantes de la dosis. En un estudio posterior, con infusiones de 30 min, los días 1 y 2 cada 3 semanas, se observó una DMT de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta, la toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis.

10.2. Tratamiento

Contramedidas: No existe un antídoto específico. Como contramedidas efectivas para controlar los efectos colaterales hematológicos, puede practicarse un trasplante de médula ósea y transfusiones (plaquetas, concentrados de hematíes), o administrar factores de crecimiento hematológicos. Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son poco dializables.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Enero de 2023