



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-70571960-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-70571960-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX Argentina S.A. solicita la aprobación de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BENDEKA / BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION / BENDAMUSTINA 100 mg (25 mg / ml); aprobada por Certificado N° 58.562.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BENDEKA / BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION / BENDAMUSTINA 100 mg (25 mg / ml); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-75996683-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-75996463-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.562, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-70571960-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.16 09:57:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.16 09:58:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

BENDEKA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
100 mg/ 4 ml
(25 mg/ ml)
Solución Inyectable para Infusión

INDUSTRIA INDIA**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA****FÓRMULA:**

Cada ml contiene:
Bendamustina clorhidrato: 25 mg
Propilenglicol USP: 0,1 ml
Monotioglicerol NF: 5 mg
Polietilenglicol 400: c.s.p. 1 ml
Hidróxido de sodio: Ajustador del pH de Polietilenglicol 400

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico alquilante. Código ATC: L01AA09.

INDICACIONES**Leucemia Linfocítica Crónica (CLL)**

BENDEKA se encuentra indicada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. No se ha establecido la eficacia en relación a las terapias de primera línea diferentes a clorambucilo.

Linfoma No Hodgkin (NHL)

BENDEKA se encuentra indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolente que ha progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen que contenga rituximab.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**Mecanismo de Acción**

Bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo benzimidazol análogo a las purinas. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrófilos. Estos grupos forman enlaces covalentes con porciones de nucleófilos ricos en electrones, lo que resulta en entrecruzamientos intercatenarios del ADN. El enlace covalente bifuncional puede resultar en la muerte celular a través de diferentes vías. Bendamustina es activa contra las células quiescentes y divisorias. El mecanismo exacto de acción de la Bendamustina aún se desconoce.

Farmacocinética**Absorción**

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer (N=60), una dosis única IV de una inyección (120 mg/m²; administrada como una infusión de 10 minutos) de BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina), resultó en una concentración plasmática máxima (C_{max}) más alta y una exposición sistémica (AUC) equivalente, en comparación con una dosis única de BENDEKA® (clorhidrato de Bendamustina) (120 mg/m²) inyectada durante más de 60 minutos. La C_{max} media que se alcanzó fue 35 mg/mL (rango de 6 a 49 µg/mL), y se dio en general al finalizar la infusión.

Distribución

In vitro, la unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas del suero humano variaba de 94-96% y la concentración fue independiente de 1-50 µg/mL. Los datos sugieren que no es probable que Bendamustina desplace o sea desplazada por fármacos altamente unidos a proteínas. El índice de relación sangre-plasma oscila de 0.84 a 0.86 en un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL, lo que indica que Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos.

En un estudio de balance de masa, los niveles de radioactividad en plasma se mantuvieron por un período más prolongado que las concentraciones plasmáticas de bendamustina, γ -hidroxibendamustina (M3) y N desmetilbendamustina (M4). Esto sugiere que hay materiales derivados de la bendamustina (que se detectan mediante el marcador radioactivo) que se eliminan rápidamente y tienen una vida media más larga que la bendamustina y sus metabolitos activos. El volumen medio de distribución en estado basal (V_{ss}) de Bendamustina fue de aproximadamente 20-25 L. El volumen de distribución en estado basal de la radioactividad total fue de aproximadamente 50 L, lo que indica que ni la bendamustina ni la radioactividad total están distribuidas en gran medida en los tejidos.

Metabolismo

Los datos in vitro indican que Bendamustina se metaboliza principalmente mediante hidrólisis a metabolitos de monohidroxi (HP1) y dihidroxibendamustina (HP2) con baja actividad citotóxica. Estudios in vitro, indican que dos metabolitos activos menores, M3 y M4, se generan principalmente a través de la CYP1A2. Sin embargo, la relación de concentraciones de estos metabolitos en plasma fueron 1/10 y 1/100, respectivamente, en comparación con el compuesto original, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a Bendamustina. Los resultados de un estudio de balance de masa en humanos confirman que Bendamustina se metaboliza ampliamente a través de vías hidrolíticas, de oxidación y conjugativas. Estudios in vitro que utilizan microsomas de hígado humano indican que Bendamustina no inhibe las enzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

La recuperación media de la radioactividad total en pacientes con cáncer después de la infusión intravenosa de [14C] clorhidrato de Bendamustina fue de aproximadamente el 76%. Alrededor del 50% de la dosis se recuperó en orina y alrededor del 25% de la dosis se recuperó en heces. Sólo alrededor del 3.3% de la dosis se recuperó en la orina como original. Menos del 1% de la dosis se recuperó en la orina como M3 y M4, y menos del 5% de la dosis se recuperó en la orina como HP2. El t_{1/2} del compuesto original es de alrededor de 40 minutos, después de una dosis intravenosa única de 120 mg/m² de Bendamustina administrada por un período de 1 hora. La vida media de eliminación aparente de M3 y M4 es de aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente. Prácticamente no se espera acumulación plasmática para Bendamustina administrada en los días 1

y 2 de un ciclo de 28 días. La eliminación de Bendamustina en el caso de humanos es de aproximadamente 700 mL/minuto.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético, en pacientes que recibieron una dosis de Bendamustina de 120 mg/m², no se produjo un efecto significativo de insuficiencia renal (CrCL 30 - 80 mL/min, N=31). No se ha estudiado Bendamustina en pacientes con CrCL < 30 mL/min.

Bendamustina no se debe usar en pacientes con CrCL < 30 mL/min (Ver "Uso en Poblaciones Específicas").

Insuficiencia hepática

En el análisis farmacocinético, en pacientes que recibieron una dosis de Bendamustina de 120 mg/m², no se produjo un efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ ULN, AST ULN a ≥ 2,5 x ULN, y/o ALP ≥ ULN a 5 x ULN, N=26).

No se ha estudiado Bendamustina en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5 - 10 x ULN y bilirrubina total 1.5 - 3 x ULN) o grave (bilirrubina total > 3 x ULN). (Ver "Uso en Poblaciones Específicas").

Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición de Bendamustina (por AUC y Cmax) en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y Cmax) no fue significativamente diferente entre los pacientes con menos o más de/igual a 65 años de edad. (Ver "Uso en Poblaciones Específicas").

Efecto del género

La farmacocinética de Bendamustina fue similar en hombres y mujeres. (Ver "Uso en Poblaciones Específicas").

Efecto de la raza

El efecto de la raza con respecto a la seguridad y/o eficacia de clorhidrato de Bendamustina no se ha establecido. Sobre la base de una comparación de estudio cruzado, los sujetos japoneses (n = 6) presentaron en promedio exposiciones que fueron 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia con respecto a la seguridad y eficacia de clorhidrato de Bendamustina en sujetos japoneses no se ha establecido.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de dosis para Leucemia Linfocítica Crónica (CLL)

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retrasos de dosis, modificaciones de dosis y reinicio de terapia para CLL:

La administración de la inyección de BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o de importancia clínica mayor o igual a la toxicidad no hematológica de Grado 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica de Grado

menor o igual a 1 o han mejorado los recuentos sanguíneos [recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a $1 \times 10^9/L$, plaquetas mayor o igual a $75 \times 10^9/L$], el tratamiento con inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) puede reiniciarse a criterio del médico tratante. Además, puede requerirse la reducción de la dosis. (Ver Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de dosis por toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2 en Días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m^2 en Días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis por toxicidad no hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor de importancia clínica, reducir la dosis a 50 mg/m^2 en los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Puede considerarse volver a incrementar la dosis en ciclos subsiguientes a criterio del médico tratante.

Instrucciones de dosis para Linfoma No Hodgkin (NHL)

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos de dosis, modificaciones de dosis y reinicio de terapia para NHL:

La administración de la inyección de BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) debe retrasarse en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o de importancia clínica mayor o igual a la toxicidad no hematológica de Grado 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica a un Grado menor o igual a 1 o han mejorado los recuentos sanguíneos [recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a $1 \times 10^9/L$, plaquetas mayor o igual a $75 \times 10^9/L$], el tratamiento con inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) puede reiniciarse a criterio del médico tratante. Además, puede requerirse la reducción de dosis. (Ver Advertencias y Precauciones).

Modificaciones de dosis por toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis por toxicidad no hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si se repite la toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Preparación para la administración intravenosa

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos aplicables de manipulación y eliminación especiales.

BENDEKA se encuentra en un vial de dosis múltiples. A temperatura ambiente, BENDEKA es una solución transparente e incolora a amarilla, lista para diluir. Almacenar BENDEKA en las condiciones recomendadas (refrigerado entre 2°C - 8°C). Cuando se refrigera, los contenidos pueden congelarse. Deje que el vial alcance temperatura ambiente (15°C - 30°C) antes de utilizar. Si se observan partículas luego de alcanzar temperatura ambiente, el producto no debe utilizarse.

Infusión intravenosa

Retire asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida de la solución de 25 mg/mL conforme a la Tabla A que se encuentra debajo y transfiera inmediatamente la solución a la bolsa de infusión de 50 mL de uno de los siguientes diluyentes:

- Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP; o
- Inyección de cloruro de sodio al 0,45%/dextrosa al 2,5%, USP; o
- Inyección de dextrosa al 5%, USP.

La concentración final resultante de clorhidrato de Bendamustina en la bolsa de infusión debería estar entre 1,85 mg/mL – 5,6 mg/mL. Después de transferir, mezcle bien el contenido de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a amarilla.

No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles. La inyección de dextrosa al 5%, USP, ofrece un método de administración sin sodio para pacientes con determinadas afecciones médicas que requieren una ingesta restringida de sodio.

Tabla A: Volumen (ml) de BENDEKA requerido para la dilución en 50 ml de solución salina al 0,9%, o solución salina al 0,45%/dextrosa al 2,5% o dextrosa al 5% para una dosis determinada (mg/m²) y Área de Superficie Corporal (m²)

Área de Superficie Corporal (m ²)	Volumen de BENDEKA a retirar (ml)					
	120 mg/m ²	100 mg/m ²	90 mg/m ²	60 mg/m ²	50 mg/m ²	25 mg/m ²
1	4,8	4	3,6	2,4	2	1
1,1	5,3	4,4	4	2,6	2,2	1,1
1,2	5,8	4,8	4,3	2,9	2,4	1,2
1,3	6,2	5,2	4,7	3,1	2,6	1,3
1,4	6,7	5,6	5	3,4	2,8	1,4
1,5	7,2	6	5,4	3,6	3	1,5
1,6	7,7	6,4	5,8	3,8	3,2	1,6
1,7	8,2	6,8	6,1	4,1	3,4	1,7
1,8	8,6	7,2	6,5	4,3	3,6	1,8
1,9	9,1	7,6	6,8	4,6	3,8	1,9
2	9,6	8	7,2	4,8	4	2
2,1	10,1	8,4	7,6	5	4,2	2,1
2,2	10,6	8,8	7,9	5,3	4,4	2,2
2,3	11	9,2	8,3	5,5	4,6	2,3
2,4	11,5	9,6	8,6	5,8	4,8	2,4
2,5	12	10	9	6	5	2,5
2,6	12,5	10,4	9,4	6,2	5,2	2,6
2,7	13	10,8	9,7	6,5	5,4	2,7
2,8	13,4	11,2	10,1	6,7	5,6	2,8
2,9	13,9	11,6	10,4	7	5,8	2,9
3	14,4	12	10,8	7,2	6	3

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración siempre que lo permitan la solución y el contenedor. Toda solución no utilizada debe descartarse.

Estabilidad de la mezcla

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe prepararse lo más cerca posible de su administración al paciente.

Si se diluye con una solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, o una solución de dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45%, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2°C-8°C) o durante 6 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15°C-30°C) y luz ambiente. La administración de la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) diluida debe completarse dentro de este período.

En caso de que se utilice una inyección de dextrosa al 5%, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2°C-8°C) o durante solo 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15°C-30°C) y luz ambiente. La administración de BENDEKA diluido debe completarse dentro de este período.

Conserve el vial parcialmente utilizado en el envase original para protegerlo de la luz y almacénelo refrigerado (2°C-8°C) si se desea retirar dosis adicionales del mismo vial.

Estabilidad de los viales parcialmente utilizados (viales perforados con aguja)

BENDEKA es suministrado con un vial de dosis múltiples. Aunque no contiene ningún conservante antimicrobiano, BENDEKA es bacteriostático. Los viales parcialmente utilizados son estables durante un máximo de 28 días cuando se almacenan en su caja original bajo refrigeración (2°C-8°C). No se recomienda tomar más de un total de seis (6) retiros de muestra de cada vial.

Después del primer uso, el vial parcialmente usado debe ser almacenado en el refrigerador en la caja original a 2°C-8°C y, luego, debe ser desechado después de 28 días.

CONTRAINDICACIONES

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a Bendamustina, polietilenglicol 400, propilenglicol o monoglicérol. (Ver Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El clorhidrato de Bendamustina causó mielosupresión grave (Grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de NHL (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión; uno de sepsis neutropénica, otro de hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3 y otro de neumonía a partir de una infección oportunista (CMV).

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) causa mielosupresión. Se deben monitorear recuentos hemáticos completos, que incluyan con frecuencia: leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb) y neutrófilos. En los estudios clínicos, inicialmente, se monitorearon los recuentos hemáticos todas las semanas. Los puntos hematológicos más bajos ocurrieron predominantemente en la tercera semana de terapia.

La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis o reducciones posteriores de la dosis si la recuperación a los valores recomendados no tiene lugar antes del primer día del próximo ciclo programado. Antes del inicio del próximo ciclo de terapia programado, el valor de ANC debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$. (Ver Posología y Administración)

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina, incluidas infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), el virus varicela zoster (VZV) y el citomegalovirus (CMV). En los estudios clínicos y en los informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de Bendamustina, se han reportado infecciones como sepsis, shock séptico, hepatitis y muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con neutropenia y / o linfopenia después del tratamiento con bendamustina son más susceptibles a las infecciones. En el caso de recuentos bajos de células T CD4-positivas (<200 / μ l) se debe considerar la profilaxis con *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP). Todos los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas respiratorios durante el tratamiento. Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen lo más rápido posible nuevos signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios. Los pacientes tratados con clorhidrato de Bendamustina están en riesgo de padecer una reactivación de infecciones, lo que incluye (sin ser en forma restrictiva) hepatitis B, citomegalovirus, tuberculosis micobacteriana y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a las medidas adecuadas (lo que incluye monitoreo clínico y de laboratorio, profilaxis y tratamiento) para las infecciones y la reactivación de infecciones antes de la administración.

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo algunas fatales, siguiendo al uso de Bendamustina principalmente en combinación con Rituximab u Obinutuzumab.

Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche LMP, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha ocurrido después de que estos pacientes recibieron bendamustina. Algunos casos dieron como resultado insuficiencia hepática aguda o un desenlace fatal. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con bendamustina. Los expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados antes de iniciar el tratamiento en pacientes con pruebas positivas de hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y para pacientes que dan positivo en la infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieran tratamiento con bendamustina deben controlarse de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia.

Anafilaxis y reacciones a la infusión

Se han producido comúnmente reacciones a la infusión de clorhidrato de Bendamustina en los estudios clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y sarpullido. En raras ocasiones, se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente a partir del segundo ciclo de terapia. Monitorear a nivel clínico y discontinuar el fármaco por reacciones graves. Se debe preguntar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general, los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peor no fueron expuestos nuevamente. Se deben considerar medidas para evitar reacciones graves, lo que incluye antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides, en ciclos posteriores, en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión de grado 1 o 2. Se debe discontinuar la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) en pacientes con reacciones a

infusión de Grado 4. Se debe considerar la discontinuación en caso de reacciones a la infusión de Grado 3, según sea clínicamente adecuado teniendo en cuenta los beneficios, los riesgos y la atención de apoyo individual.

Síndrome de lisis tumoral

En los estudios clínicos y en los informes posteriores a la comercialización, se ha producido síndrome de lisis tumoral asociado al clorhidrato de Bendamustina en los pacientes. La aparición tiende a producirse dentro del primer ciclo de tratamiento con clorhidrato de Bendamustina y puede conducir a una insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y un monitoreo de cerca de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. También se ha utilizado alopurinol durante el inicio de la terapia con clorhidrato de Bendamustina.

Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad cutánea grave cuando se administran concomitantemente clorhidrato de Bendamustina y alopurinol (Ver Reacciones cutáneas).

Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos y los informes de seguridad posteriores a la comercialización, se han informado reacciones cutáneas en el tratamiento con clorhidrato de Bendamustina, lo que incluye reacciones cutáneas tóxicas, [síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)], exantema bulloso y sarpullido.

Los eventos ocurrieron cuando la inyección de clorhidrato de Bendamustina se administró como agente único y en combinación con otros agentes anticancerígenos o alopurinol.

Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con el tratamiento posterior. Se deben monitorear con atención a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o discontinúe la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina).

Cáncer cutáneo no melanoma

Se ha observado en estudios clínicos un incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en los pacientes con terapias que contienen Bendamustina. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquéllos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

Hepatotoxicidad

Se han informado casos graves y fatales de lesión hepática con la inyección de clorhidrato de Bendamustina.

En algunos pacientes, la terapia combinada, enfermedad progresiva o reactivación de hepatitis B fueron factores de confusión (Ver Advertencias y Precauciones).

La mayoría de los casos se informaron dentro de los primeros tres meses siguientes al inicio de la terapia.

Se deben controlar las pruebas de química hepática antes de la terapia con Bendamustina y durante ella.

Pacientes con desordenes cardíacos

Durante el tratamiento con Bendamustina, se debe controlar de cerca la concentración de potasio en la sangre y se debe administrar un suplemento de potasio cuando se llegue a niveles de $K^+ < 3,5$ mEq /l; se debe realizar una medición de ECG.

Náuseas vómitos

Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

Otras neoplasias malignas

Existen informes de enfermedades preneoplásicas y neoplásicas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de Bendamustina, lo que incluye síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación a la terapia con la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina).

Lesión por extravasación

Se han descrito extravasaciones de clorhidrato de Bendamustina con posterioridad a la comercialización, lo que resultó en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Se debe asegurar un buen acceso venoso antes de iniciar la infusión del fármaco y monitorear el sitio de infusión intravenosa para detectar enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante la administración de la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) y después de ella.

Toxicidad embriofetal y alteraciones de la fertilidad

El clorhidrato de Bendamustina puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Dosis intraperitoneales únicas de Bendamustina en ratones y ratas que se administraron durante la organogénesis causaron un aumento de las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y una disminución de los pesos corporales fetales. (Ver "Uso en Poblaciones Específicas"). Se ha informado espermatogénesis deficiente, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes hombres tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos. En algunos casos, puede regresar la espermatogénesis en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir únicamente varios años después de haber interrumpido la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes sobre los riesgos para la capacidad reproductiva.

Interacciones medicamentosas

Los metabolitos activos de Bendamustina, γ -hidroxi bendamustina (M3) y N-desmetil-Bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, el omeprazol, el tabaquismo) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o considerar tratamientos alternativos si es necesario un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP1A2. No se ha evaluado totalmente el papel de los sistemas de transporte activo en la distribución de la Bendamustina. Los datos *in vitro* sugieren que la glicoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), u otros transportadores de salida puedan tener un rol en el transporte de Bendamustina. Sobre la base de los datos *in vitro*, no es probable que Bendamustina inhiba el metabolismo a través de isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría D:

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

Resumen de riesgos

El clorhidrato de Bendamustina puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una dosis única a animales preñados. Se debe informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) y durante 3 meses después de que la terapia se haya detenido. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está bajo tratamiento, se le deberá informar del riesgo potencial que corre el feto. Se debe informar a los hombres que reciben la Inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) que utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el mismo período de tiempo Datos en animales

En ratones, dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina desde 210 mg/m² (70 mg/kg) que se administraron durante la organogénesis provocaron un aumento de las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, paladar hendido, costilla accesoria y deformidades espinales), y una disminución de los pesos corporales fetales. Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis menores. La administración repetida de dosis intraperitoneales en ratones en los días de gestación 7-11 causaron un incremento en las resorciones desde 75 mg/m² (25 mg/kg) y un incremento en las anomalías desde 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a las observadas después de una administración única intraperitoneal. En ratas, dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina desde 120 mg/m² (20 mg/kg) que se administraron en los días de gestación 4, 7, 9, 11 o 13 causaron letalidad embriofetal como lo indicó el aumento en las resorciones y la disminución de fetos vivos. Se observó un incremento significativo en malformaciones externas [efectos en cola, cabeza y herniación de órganos externos (exónfalos)] e internas (hidronefrosis e hidrocéfalos) en las ratas. No hay estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el fármaco, se deberá informar a la paciente del riesgo potencial que corre el feto.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes y la tumorigenicidad demostrada para Bendamustina en estudios con animales. Se debe tomar una decisión sobre si debe interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

La efectividad del clorhidrato de Bendamustina en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico

En estudios de CLL y NHL, no se observaron diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre pacientes geriátricos (≥65 años de edad) y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Bendamustina. La Inyección BENDEKA (clorhidrato de bendamustina) debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La Inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) no se debe usar en pacientes con CrCL < 30 mL/min. (Ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Bendamustina. BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 X ULN y bilirrubina total 1,5-3 X ULN) o grave (bilirrubina total > 3 X ULN). (Ver Farmacocinética).

Género

No se observaron diferencias de importancia clínica entre géneros en las incidencias generales de las reacciones adversas.

Manipulación y eliminación seguras

BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) es un fármaco citotóxico.

Se deben seguir todos los procedimientos aplicables de manipulación y eliminación especiales. Se debe tener cuidado al manipular y preparar soluciones de BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina). Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) entra en contacto con la piel, debe lavarse de inmediato y profundamente con agua y jabón. Si BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) entra en contacto con las membranas mucosas, lave profundamente con agua.

Capacidad para operar maquinaria

BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) puede causar cansancio y se debe evitar conducir cualquier vehículo u operar herramientas peligrosas o maquinaria si experimentan este efecto secundario.

EFFECTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas graves se han asociado al clorhidrato de Bendamustina en los estudios clínicos y se analizan con mayor detalle en otros apartados del prospecto.

- Mielosupresión (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Infecciones (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Anafilaxis y reacciones a la infusión (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Síndrome de lisis tumoral (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Reacciones cutáneas (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Hepatotoxicidad (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Otras neoplasias malignas (Ver “Advertencias y Precauciones”).
- Lesión por extravasación (Ver “Advertencias y Precauciones”).

Eventos adversos en estudios clínicos

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de Bendamustina en 329 pacientes que participaron en un estudio controlado activamente (N=153) para el tratamiento de CLL y dos estudios de un único grupo (N=176) para el tratamiento de LNH de células B indolente. Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones variables, los índices de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de estudios clínicos de otros fármacos y no pueden reflejar los índices observados en la práctica. La seguridad de BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) administrada por vía intravenosa como una mezcla de 50 mL durante una infusión de 10 minutos está fundada en estudios clínicos donde se utilizó clorhidrato de Bendamustina administrado por vía intravenosa como una mezcla de 500 ml en una infusión de 30-60 minutos, así como en un estudio abierto cruzado realizado con 81 pacientes con cáncer terminal tratados con BENDEKA. En total, hay disponibles datos de seguridad de estudios clínicos de más de 400 pacientes con cáncer expuestos al clorhidrato de Bendamustina en dosis en el rango utilizado en el tratamiento de CLL y NHL.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos entre el clorhidrato de Bendamustina administrado como una mezcla de 500 ml durante un tiempo de infusión estándar (30-60 minutos) y BENDEKA administrado como una mezcla de 50 ml en una infusión de "tiempo corto" de 10 minutos.

La seguridad y la tolerabilidad de BENDEKA se evaluaron en un estudio clínico de 8 semanas de BENDEKA en 81 pacientes con cáncer terminal, diagnosticados con tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas (con exclusión de CLL). La población era de 40-82 años, 58% mujeres, 84% blancos, 12,3% afroamericanos, 1,2% asiáticos y 2,5% clasificados como "otros".

BENDEKA se administró por vía intravenosa a una dosis de 120 mg/m² como una mezcla de 50 ml durante 10 minutos. Los pacientes en el estudio recibieron BENDEKA (50 ml por vía intravenosa durante 10 minutos) o clorhidrato de Bendamustina (500 ml por vía intravenosa durante 60 minutos) los días 1 y 2 cada 28 días durante dos ciclos consecutivos de 2 días.

Las reacciones adversas (de cualquier grado) que ocurrieron con una frecuencia superior al 5% durante la infusión de BENDEKA y dentro de la hora posterior a la infusión fueron náuseas (8,2%) y fatiga (5,5%).

Las reacciones adversas (de cualquier grado) que ocurrieron con una frecuencia mayor del 5% dentro de las 24 horas posteriores a la administración de BENDEKA fueron náuseas (10,9%) y fatiga (8,2%).

Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión del estudio en 4 pacientes que recibieron BENDEKA fueron pirexia (1,2%), náuseas (1,2%), vómitos (1,2%), neumonía (1,2%) y fatiga (1,2%).

Experiencia de ensayos clínicos en CLL

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición al clorhidrato de Bendamustina en 153 pacientes. El clorhidrato de Bendamustina se estudió en un estudio controlado con un principio activo.

La población era de 45-77 años, 63% varones, 100% blancos y tenía CLL sin tratamiento. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Se informaron reacciones adversas de acuerdo con NCI CTC v.2.0. En el estudio clínico aleatorizado de CLL, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo de clorhidrato de Bendamustina que ocurrieron con una frecuencia mayor del 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad bucal; somnolencia; tos; constipación; dolor de cabeza; inflamación de las mucosas y estomatitis.

Se informó el empeoramiento de la hipertensión en 4 pacientes tratados con clorhidrato de Bendamustina en el estudio clínico aleatorizado de CLL y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva, se trataron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del estudio en pacientes que recibieron clorhidrato de Bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

Tabla 1: reacciones adversas que aparecen con el tratamiento, independientemente de la atribución, que se informaron en ≥5% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorizado de CLL.

	Cantidad (%) de pacientes			
	Clorhidrato de bendamustina (N=153)		Clorambucil (N=143)	
Clasificación por órganos y sistemas Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cantidad total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
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
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infecciones	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Sarpullido	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de las pruebas de laboratorio de hematología de Grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorizado de CLL se describen en la Tabla 2. Estos resultados confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con clorhidrato de Bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibían clorhidrato de Bendamustina en comparación con el 6% de los pacientes que recibían clorambucil.

Tabla 2: Incidencia de anomalías de laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de Bendamustina o clorambucil en el estudio clínico aleatorizado de CLL

Anomalía en análisis de laboratorio	Clorhidrato de bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los Grados n(%)	Grado 3/4 n(%)	Todos los Grados n(%)	Grado 3/4 n(%)
Disminución de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de 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 aleatorizado de CLL, el 34% de pacientes presentó elevaciones de bilirrubina, algunas sin elevaciones significativas asociadas en AST y ALT. El aumento de bilirrubina de Grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. Los aumentos en AST y ALT de Grado 3 o 4 se limitaron al 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con clorhidrato de Bendamustina también pueden presentar cambios en sus niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, se debe continuar monitoreando estos parámetros para garantizar que no ocurra deterioro significativo.

Experiencia de ensayos clínicos en NHL

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a clorhidrato de Bendamustina en 176 pacientes con NHL de células B indolente tratados en dos estudios de un único grupo. La población era de 31-84 años, 60% hombres y 40% mujeres. La distribución racial era 89% blancos, 7% negros, 3% hispanos, 1% otros y <1% asiáticos. Estos pacientes recibieron clorhidrato de Bendamustina en una dosis de 120 mg/m² por vía intravenosa en los Días 1 y 2 durante hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurren en al menos 5% de los pacientes con NHL, sin importar la gravedad, se muestran 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 de Grado 3 o 4 más comunes (≥5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%), neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una informada en 5% de los pacientes.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en al menos 5% de los pacientes con NHL tratados con clorhidrato de Bendamustina según la clasificación por órganos y sistemas y término preferencial (N=176)

Clasificación por órganos y sistemas	Cantidad (%) de pacientes*		
	Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4
Cantidad total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)	
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	13 (7)	0	
Trastornos gastrointestinales			
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 por reflujo gastroesofágico	18 (10)	0	
Sequedad bucal	15 (9)	1 (<1)	
Dolor en la parte superior del abdomen	8 (5)	0	
Distensión abdominal	8 (5)	0	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración			
Fatiga	101 (57)	19 (11)	
Pirexia	59 (34)	3 (2)	
Escalofríos	24 (14)	0	
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)	
Astenia	19 (11)	4 (2)	
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)	
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0	
Dolor	10 (6)	0	
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0	
Infecciones e infestaciones			
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	
Investigaciones			
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)	
Trastornos metabólicos y nutricionales			

Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en extremidad	8 (5)	2 (1)
Dolor de huesos	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringolaríngeo	14 (8)	1 (<1)
Respiración sibilante	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudores nocturnos	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

*Los pacientes pueden haber informado más de 1 reacción adversa.

NOTA: Los pacientes se contaron una sola vez en cada categoría de término preferencial y una vez en cada categoría de clasificación por órganos y sistemas.

Las toxicidades hematológicas, basadas en los valores de laboratorio y grado CTC, en pacientes con NHL tratados en ambos estudios de un único grupo combinadas se describen en la Tabla 4. Los valores de laboratorio químico de importancia clínica que fueron nuevos o que empeoraron de los valores basales y ocurrieron en >1% de los pacientes en grado 3 o 4, en pacientes con NHL tratados en ambos estudios de un único grupo fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%), e hipocalcemia (2%).

Tabla 4: Incidencia de anomalías de laboratorio de hematología en pacientes que recibieron clorhidrato de Bendamustina en los estudios de NHL

Variable de hematología	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4

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, hubo casos de reacciones adversas graves, sin importar la causalidad, en 37% de los pacientes que recibían clorhidrato de Bendamustina. Las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes que se informaron en los estudios clínicos o experiencia posterior a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión (Ver “Advertencias y Precauciones”). Las reacciones adversas que ocurrieron con menos frecuencia pero que estaban posiblemente relacionadas con el tratamiento con clorhidrato de Bendamustina fueron hemólisis, disgeusia/trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Experiencia posterior a la venta

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de clorhidrato de Bendamustina. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible calcular con certeza la frecuencia con que se presentan o establecer una relación casual con la exposición al fármaco.

-*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Pancitopenia.

-*Trastornos cardiovasculares:* Fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos fatales), infarto de miocardio (algunos fatales), palpitaciones.

-*Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:* Reacciones en el sitio de la inyección (lo que incluye flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de la infusión (lo que incluye flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón).

-*Trastornos del sistema inmunitario:* Anafilaxis.

-*Infecciones e infestaciones:* Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

-*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:* Neumonitis. Hemorragia pulmonar alveolar

-*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver “Advertencias y Precauciones”).

SOBREDOSIFICACIÓN

La LD₅₀ intravenosa de clorhidrato de Bendamustina es 240 mg/m² en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y problemas respiratorios. En toda la experiencia clínica, la dosis única máxima informada que se recibió fue 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en ECG considerados que limitan la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron la prolongación del intervalo QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones de los segmentos ST y T (dos pacientes) y bloqueo fascicular de rama izquierda anterior (un paciente). Las enzimas cardíacas y fracciones de eyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con clorhidrato de Bendamustina. El tratamiento de la sobredosis debería incluir medidas generales de apoyo, incluido el monitoreo de parámetros hematológicos y ECG.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

BENDEKA 100mg/ 4ml. Envases conteniendo 1 vial multidosis por 4ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y refrigerado entre 2° y 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58.562

Elaborador por: CADILA HEALTHCARE LIMITED, Plot No. 1A,
PHARMEZ, Special Economic Zone Sarkhej, Bavla N.H. No 8A, Matoda, Ahmedabad, Gujarat
382213, India.

Elaborador alternativo: B.S.P. PHARMACEUTICALS S.P.A., Via Appia Km 65,561; Latina Scalo,
04013, ITALIA

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION: 06/2019, DI-2019-4681-APN-ANMAT#MSYDS

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-70571960 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.19 09:12:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.19 09:12:12 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**BENDEKA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
100 mg/ 4 ml
(25 mg/ ml)
Solución Inyectable para Infusión**

INDUSTRIA INDIA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada ml contiene:

Bendamustina clorhidrato: 25 mg

Propilenglicol USP: 0,1 ml

Monotioglicerol NF: 5 mg

Polietilenglicol 400: c.s.p. 1 ml

Hidróxido de sodio: Ajustador del pH de Polietilenglicol 400

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORME A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO. Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO POR UN PROFESIONAL DE LA SALUD

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

BENDEKA (Clorhidrato de Bendamustina) es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer:

- Leucemia linfocítica crónica (CLL)
- Y el linfoma no Hodgkin de células B indolente (NHL) que ha progresado durante o después de los 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o un tratamiento que use rituximab.

Lo que hace:

BENDEKA es un medicamento que se aplica por vía intravenosa (directamente en la vena) que se utiliza para frenar el crecimiento de las células cancerígenas.

BENDEKA actúa sobre el ADN de las células cancerígenas, lo que resulta en la muerte de las mismas.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE UTILIZAR BENDEKA Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben utilizar BENDEKA?

No use BENDEKA si es alérgico a a Bendamustina, polietilenglicol 400, propilenglicol o monotioglicerol.

¿Qué debo informar a mi médico antes de utilizar BENDEKA?

- Si tiene problemas hepáticos.
- Si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucocitopenia)
- Si tiene problemas renales.
- Si fuma tabaco. Fumar tabaco puede reducir el nivel en sangre de Bendamustina.
- Si está o planea quedar embarazada
- Si está o planea amantar. Se debe evitar la lactancia mientras esté en tratamiento con BENDEKA.

Evite quedar embarazada y no amamante mientras esté en tratamiento con BENDEKA. Si es mujer y puede quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos durante 3 meses después de haber finalizado la terapia. Si queda embarazada mientras está en tratamiento con BENDEKA, informe de inmediato a su médico, quién decidirá si se debe continuar con el tratamiento.

Los hombres, deben utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con BENDEKA y hasta 3 meses después del mismo. BENDEKA puede afectar la producción de espermatozoides, por lo que existe el riesgo de que el tratamiento con BENDEKA produzca esterilidad permanente.

¿Puedo utilizar BENDEKA con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está consumiendo o planea consumir. Esto incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar BENDEKA con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted consume.

¿CÓMO SE ADMINISTRA BENDEKA?

BENDEKA DEBE SER ADMINISTRADO POR UN PROFESIONAL DE LA SALUD

Su médico decidirá la dosis adecuada de BENDEKA.

BENDEKA es una solución que debe diluirse previamente a su uso. La solución final que se le administrará debe ser transparente incolora o amarilla.

Para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (CLL):

El tratamiento con BENDEKA se realiza por vía intravenosa. Se recomienda aplicar durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 28 días. El ciclo de tratamiento puede repetirse hasta 6 veces como máximo.

Su médico podrá decidir retrasar la administración o modificar la dosis de BENDEKA, en caso de que el recuento de sus células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas) no sea el adecuado.

Su médico controlará los valores de sus células sanguíneas periódicamente.

Para el tratamiento de Linfoma No Hodgkin (NHL):

El tratamiento con BENDEKA se realiza por vía intravenosa. Se recomienda aplicar durante 10 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 21 días. El ciclo de tratamiento puede repetirse hasta 8 veces como máximo.

Su médico podrá decidir retrasar la administración o modificar la dosis de BENDEKA, en caso de que el recuento de sus células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas) no sea el adecuado.

Su médico controlará los valores de sus células sanguíneas periódicamente.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si a usted le administraron más cantidad de BENDEKA de la que necesita, consulte inmediatamente a su médico.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 – 7777; Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

BENDEKA debe ser recetado y controlado solamente por un médico que tenga experiencia con fármacos contra el cáncer.

Informe a su médico si usted tiene una erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o inmediatamente después de la aplicación de BENDEKA. Estos son signos de una reacción alérgica.

Notifique a su médico en caso de falta de aliento, mucha fatiga, sangrado o fiebre. Estos pueden ser signos de una infección.

BENDEKA puede producir cansancio. Si experimenta este efecto, se debe evitar conducir cualquier vehículo, operar herramientas peligrosas o maquinaria.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER BENDEKA?

Al igual que todos los medicamentos, BENDEKA puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Dentro de los efectos adversos más serios, se pueden mencionar:

- Hipersensibilidad (Reacciones alérgicas) durante o poco después de la administración de BENDEKA.
- BENDEKA puede causar disminución de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas (Mielosupresión). Su médico deberá controlar frecuentemente estos parámetros.
- Hepatotoxicidad. Pueden producirse alteraciones de la función del hígado y toxicidad hepática grave.
Puede producirse ictericia (coloración amarillenta en la piel y ojos), anorexia (falta de apetito), sangrado o hematomas.
- Infecciones o reactivación de infecciones: después del tratamiento con BENDEKA es posible sufrir infecciones como: neumonía, hepatitis, tuberculosis, herpes zoster (culebrilla).
- Problemas en los riñones debido a la rápida ruptura de las células cancerosas.
- Si no se administra BENDEKA correctamente: Enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis (degeneración de la piel) en el sitio de administración.
- Otros tipos de cáncer.
- Fatiga.
- Náuseas y vómitos.
- Diarrea.
- Disminución de peso.
- Sarpullido y picazón. Síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Reacción medicamentosa rara y grave caracterizada por fiebre, erupción cutánea y afectación de órganos internos)
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Preparación para la administración intravenosa

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) es un fármaco citotóxico. Seguir los procedimientos aplicables de manipulación y eliminación especiales.

BENDEKA se encuentra en un vial de dosis múltiples. A temperatura ambiente, BENDEKA es una solución transparente e incolora- amarilla, lista para diluir. Almacenar BENDEKA en las condiciones recomendadas (refrigerado entre 2°C-8 ° C). Cuando se refrigera, los contenidos pueden congelarse parcialmente. Deje que el vial alcance temperatura ambiente (15°C-30°C) antes de

utilizar. Si se observan partículas luego de alcanzar temperatura ambiente, el producto no debe utilizarse.

Infusión intravenosa

Retire asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida conforme a la Tabla A que se encuentra debajo y transfiera inmediatamente la solución a la bolsa de infusión de 50 mL de uno de los siguientes diluyentes:

- Inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP; o
- Inyección de cloruro de sodio al 0,45%/dextrosa al 2,5%, USP; o
- Inyección de dextrosa al 5%, USP.

La concentración final resultante de clorhidrato de Bendamustina en la bolsa de infusión debería estar entre 1,85 mg/mL – 5,6 mg/mL. Después de transferir, mezcle bien el contenido de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a amarilla.

No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles. La inyección de dextrosa al 5%, USP, ofrece un método de administración sin sodio para pacientes con determinadas afecciones médicas que requieren una ingesta restringida de sodio.

Tabla A: Volumen (ml) de BENDEKA requerido para la dilución en 50 ml de solución salina al 0,9%, o solución salina al 0,45%/dextrosa al 2,5% o dextrosa al 5% para un dosis determinada (mg/m²) y Área de Superficie Corporal (m²)

Área de Superficie Corporal (m ²)	Volumen de BENDEKA a retirar (ml)					
	120 mg/m ²	100 mg/m ²	90 mg/m ²	60 mg/m ²	50 mg/m ²	25 mg/m ²
1	4,8	4	3,6	2,4	2	1
1,1	5,3	4,4	4	2,6	2,2	1,1
1,2	5,8	4,8	4,3	2,9	2,4	1,2
1,3	6,2	5,2	4,7	3,1	2,6	1,3
1,4	6,7	5,6	5	3,4	2,8	1,4
1,5	7,2	6	5,4	3,6	3	1,5
1,6	7,7	6,4	5,8	3,8	3,2	1,6
1,7	8,2	6,8	6,1	4,1	3,4	1,7
1,8	8,6	7,2	6,5	4,3	3,6	1,8
1,9	9,1	7,6	6,8	4,6	3,8	1,9
2	9,6	8	7,2	4,8	4	2
2,1	10,1	8,4	7,6	5	4,2	2,1
2,2	10,6	8,8	7,9	5,3	4,4	2,2
2,3	11	9,2	8,3	5,5	4,6	2,3
2,4	11,5	9,6	8,6	5,8	4,8	2,4
2,5	12	10	9	6	5	2,5
2,6	12,5	10,4	9,4	6,2	5,2	2,6
2,7	13	10,8	9,7	6,5	5,4	2,7
2,8	13,4	11,2	10,1	6,7	5,6	2,8
2,9	13,9	11,6	10,4	7	5,8	2,9
3	14,4	12	10,8	7,2	6	3

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración siempre que lo permitan la solución y el contenedor. Toda solución no utilizada debe descartarse.

Estabilidad de la mezcla

La inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe prepararse lo más cerca posible de su administración al paciente.

Si se diluye con una solución de cloruro de sodio al 0,9%, USP, o una solución de dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45%, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2°C-8°C) o durante 6 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15°C-30°C) y luz ambiente. La administración de la inyección BENDEKA (clorhidrato de Bendamustina) diluida debe completarse dentro de este período.

En caso de que se utilice una inyección de dextrosa al 5%, USP, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerada (2°C-8°C) o durante solo 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15°C-30°C) y luz ambiente. La administración de BENDEKA diluido debe completarse dentro de este período.

Conserve el vial parcialmente utilizado en el envase original para protegerlo de la luz y almacénelo refrigerado (2°C-8°C) si se desea retirar dosis adicionales del mismo vial.

Estabilidad de los viales parcialmente utilizados (viales perforados con aguja)

BENDEKA es suministrado con un vial de dosis múltiples. Aunque no contiene ningún conservante antimicrobiano, BENDEKA es bacteriostático. Los viales parcialmente utilizados son estables durante un máximo de 28 días cuando se almacenan en su caja original bajo refrigeración (2°C-8°C). No se recomienda tomar más de un total de seis (6) retiros de muestra de cada vial.

Después del primer uso, el vial parcialmente usado debe ser almacenado en el refrigerador en la caja original a 2°C-8°C y, luego, debe ser desechado después de 28 días.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR BENDEKA?

- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y refrigerado entre 2° y 8°C.
- Manténgalo alejado del alcance de los niños.
- No lo use después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja.

PRESENTACIONES

BENDEKA 100mg/ 4ml. Envases conteniendo 1 vial multidosis por 4 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.: 58.562

Elaborador por: CADILA HEALTHCARE LIMITED, Plot No. 1A, PHARMEZ, Special Economic Zone Sarkhej, Bavla N.H. No 8A, Matoda, Ahmedabad, Gujarat 382213, India.

Elaborador alternativo: B.S.P. PHARMACEUTICALS S.P.A., Via Appia Km 65,561; Latina Scalo, 04013, ITALIA

Comercializado por: IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



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

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:

[Logo]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-70571960 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.19 09:11:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.19 09:11:50 -03:00