

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 25 mg de hidrocloreuro de bendamustina (como hidrocloreuro de bendamustina monohidrato).

Un vial contiene 100 mg de hidrocloreuro de bendamustina (como hidrocloreuro de bendamustina monohidrato).

1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de hidrocloreuro de bendamustina cuando se reconstituye según se indica en la sección 6.6.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo microcristalino de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica

Hidrocloreuro de bendamustina 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas hasta 6 semanas.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab

Hidrocloreuro de bendamustina 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas durante al menos 6 veces.

Mieloma múltiple.

Hidrocloruro de bendamustina , 120 - 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas durante al menos 3 veces.

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) (ver la sección 4.3).

Insuficiencia renal

Basándose en 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.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes con bendamustina.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada (ver la sección 5.2).

Forma de administración

Para perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos (ver sección 6.6)..

La perfusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Una pobre función de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/ μ l y/o si la de plaquetas es < 75.000/ μ l (ver sección 4.3).

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es <3.000/ μ l y/o si la de plaquetas es <75.000/ μ l. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea >4.000/ μ l y la de plaquetas sea >100.000/ μ l.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza al cabo de 14 a 20 días, con regeneración después de 3 a 5 semanas. Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización del hemograma (ver sección 4.4).

Si se produce toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (*Common Toxicity Criteria*) observados en el ciclo precedente. En caso de toxicidad de grado 3 de los CTC, 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 requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual, se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Durante el periodo de lactancia.

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

Ictericia.

Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/ μ l o de la de plaquetas < 75.000/ μ l).

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

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Los pacientes tratados con hidroclicloruro de bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilarán los leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ l y/o recuento de plaquetas > 100.000/ μ l.

Infecciones

Se han dado infecciones graves o mortales con bendamustina, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos con resultado de muerte, tras el uso de bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. El tratamiento con bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada (<600/ μ l) y bajos recuentos de células T (células T ayudantes) CD4-positivas (<200/ μ l) durante al menos 7-9 meses desde la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de células T CD4-positivas es más pronunciada cuando bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). Se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en caso de bajo recuento de células T CD4-positivas (<200/ μ l). Por lo tanto, a lo largo del tratamiento se deberá monitorizar a todos los pacientes en cuanto a signos y síntomas respiratorios. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud nuevos signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bendamustina si hubiese signos de infecciones (oportunistas).

Tenga en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en el caso de pacientes que presenten signos o síntomas nuevos neurológicos, cognitivos o conductuales, o un empeoramiento de estos. Si se sospecha que puede tratarse de LMP, deberán realizarse las evaluaciones de diagnóstico adecuadas y se interrumpirá el tratamiento hasta haber excluido la LMP.

Reactivación de la Hepatitis B

Se ha dado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus y que recibían bendamustina. Algunos casos han resultado en un fallo hepático agudo o en un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina debe hacerse un análisis a los pacientes para el virus de la hepatitis B. Debe consultarse a los expertos en enfermedades del hígado y tratamiento de hepatitis B antes del tratamiento con bendamustina a pacientes con resultado positivo para el virus de la hepatitis B (incluyendo los que tienen la enfermedad activa) y a pacientes que den positivo para el virus de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que requieran tratamiento con bendamustina deben monitorizarse estrechamente para los signos y síntomas de la infección activa del virus de la hepatitis B a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas severas y exantema bulloso. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS),

Necrosis Epidérmica Tóxica (TEN) y Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), algunos fatales, con el uso de bendamustina. Los médicos prescriptores deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de sufrirlas, algunos acontecimientos se produjeron al combinar hidroclicloruro de bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de Bendamustina Accord con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves e hidroclicloruro de bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio fatales en tratamientos con bendamustina. Los pacientes con enfermedades cardíacas concurrentes o con historial de las mismas deberán ser monitorizados estrechamente.

Náuseas, vómitos

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

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes en ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS) asociados al tratamiento con Bendamustina Accord. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de Bendamustina Accord y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Las medidas preventivas como mantener una hidratación adecuada, vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa) deben considerarse antes del tratamiento. Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de hidroclicloruro de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Anticoncepción

Hidroclicloruro de bendamustina es teratógeno y mutágeno.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

Extravasación

Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Cuando se combina Bendamustina Accord con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Bendamustina Accord 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 Accord.

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

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

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Bendamustina Accord en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, hidrocloreto de bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica (ver sección 5.3). Bendamustina Accord no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Hay que informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con Bendamustina Accord durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de consejo genético.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con Bendamustina Accord.

Se aconseja a los varones tratados con Bendamustina Accord que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes tras la finalización del mismo. Dada la posibilidad de esterilidad irreversible con Bendamustina Accord, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.

Lactancia

No se conoce si bendamustina pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia (ver sección 4.3). Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Bendamustina Accord.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Bendamustina Accord (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes con hidroclicloruro de bendamustina son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos con hidroclicloruro de bendamustina.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (= 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (= 1/1.000 - < 1/100)	Raras (= 1/10.000 - < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar, incluyendo infecciones oportunistas (Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Pneumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Fallo de la médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, anafilactoide	Shock Anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos	

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (= 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (= 1/1.000 - < 1/100)	Raras (= 1/10.000 - < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
					neurrológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia	Fibrilación atrial
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Pneumonitis, hemorragia pulmonar alveolar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar Urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis		Síndrome Stevens-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica (TEN) Reacción Medicamento asociada Eosinofilia Síntomas Sistémicos (DRESS)*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal
Trastornos hepatobiliares						Fallo hepático
Trastornos	Inflamación de	Dolor,			Fallo	

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (= 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (= 1/1.000 - < 1/100)	Raras (= 1/10.000 - < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocido (no puede estimarse partir de los datos disponibles)
generales y alteraciones en el lugar de la administración	las mucosas, fatiga, pirexia	escalofríos, deshidratación, anorexia			multiorgánico	
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia				

(*=terapia de combinación con rituximab)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). Las dolencias secundarias pueden desarrollarse años después del cese de la quimioterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Tras la aplicación de una perfusión de Bendamustina Accord durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.

En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de Bendamustina Accord durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

Medidas

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas.

Hidrocloruro de bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes

Código ATC: L01AA09

Hidrocloruro de bendamustina es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de hidrocloruro de bendamustina se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral de hidrocloruro de bendamustina 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 hidrocloruro de bendamustina 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 y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con hidrocloruro de bendamustina 100 mg/m² i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar.

La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Se redujo la dosis de BEN en el 34 % de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,9 % de los pacientes tratados con BEN por reacciones alérgicas.

Linfomas no-Hodgkin indolentes

La indicación en linfoma no-Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II.

En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamientos biológicos. La mediana del número de ciclos recibidos anteriormente con rituximab fue de 2. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La posología fue de BEN 120 mg/m² i.v. los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de las respuestas (6 ciclos planificados). La tasa de respuestas globales fue del 75 %, con un 17 % de respuestas completas (RC y RCnc) y un 58 % de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente. La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.

La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó 77 pacientes. La población del estudio era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin de linfocitos B, indolente o transformado, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento previo con rituximab, o habían tenido una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamiento biológico. La mediana del número de ciclos previos con rituximab fue de 2. La tasa de respuestas globales fue del 76 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 [IC 95%, 22,1 - 43,1] semanas).

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Duire-Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con hidroclicloruro de bendamustina combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). No se tuvieron en cuenta en la inclusión en el ensayo, ni la elegibilidad para el trasplante ni la presencia de comorbilidades específicas. La posología fue hidroclicloruro de bendamustina 150 mg/m² i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependía de la respuesta y duró una media de 6,8 ciclos en el grupo de BP y 8,7 ciclos en el grupo de MP.

Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una mediana más larga de supervivencia libre progresión que los pacientes tratados con MP (15 [IC95% 12-21] meses, frente a 12 [IC 95% 10-14] meses) (p=0,0566).

La mediana del tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 14 meses con BP y de 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y de 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global no es significativa (35 meses con BP y 33 con MP). La tolerabilidad de los fármacos de los dos grupos de tratamiento estuvo en línea con sus respectivos perfiles de seguridad, con un número significativamente superior de reducciones de dosis en el brazo de BP.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La semivida de eliminación $t_{1/2B}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

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

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

Metabolismo

Una importante vía de eliminación de bendamustina 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 es la conjugación con glutatión.

In vitro, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

La media total de aclaramiento total en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. 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 > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

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 $t_{1/2B}$, el

volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

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 $C_{\text{máx}}$, la $t_{\text{máx}}$, el AUC, la $t_{1/2\beta}$, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero apreciadas en animales con exposiciones a niveles similares a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

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 es embriotóxica y teratógena.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente después de abrir el vial.

El concentrado reconstituido debe disolverse inmediatamente en solución de cloruro sódico al 0,9 %.

Solución para perfusión

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado que el producto permanece química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 °C y durante 2 días de 2 °C a 8 °C, en bolsas de polietileno.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y no superaran normalmente las 24 horas a 2°C – 8°C a menos que la reconstitución/dilución tenga lugar en unas condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de tipo I ámbar, de 10 ml o 50 ml, con tapón de goma de bromobutilo y capuchón de aluminio tipo flip-off.

Los viales de 10 ml contienen 25 mg de hidrocloreuro de bendamustina y se presentan en envases de 5, 10 y 20 viales.

Los viales de 50 ml contienen 100 mg de hidrocloreuro de bendamustina y se presentan en envases de 1 y 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al manipular Bendamustina Accord se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (¡hay que llevar guantes y ropa protectora!). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina absorbente desechable, impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

El polvo para concentrado para solución para perfusión se reconstituirá con agua para inyectables, se disolverá en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y a continuación se administrará mediante perfusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

1. Reconstitución

Reconstituya cada vial de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión conteniendo 25 mg de hidrocloreuro de bendamustina en 10 ml de agua para preparaciones inyectables agitándolo.

Reconstituya cada vial de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión conteniendo 100 mg de hidrocloreuro de bendamustina en 40 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo.

El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de hidrocloreuro de bendamustina por ml y es una solución clara e incolora.

2. Dilución

Nada más obtener una solución clara (habitualmente después de 5 a 10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión en solución de NaCl al 0,9 %, para conseguir un volumen final de 500 ml aproximadamente.

Bendamustina Accord 2,5 mg/ml polvo para concentrado para solución para perfusión debe diluirse en solución de NaCl al 0,9 % y no en ninguna otra solución inyectable.

3. Administración

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Los viales son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79179

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Octubre 2014
Fecha de la renovación de la autorización: Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021