

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 25 mg de bendamustina hidrocloreuro.

Cada vial contiene 100 mg de bendamustina hidrocloreuro.

Cada ml de concentrado contiene 2,5 mg de bendamustina hidrocloreuro 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 liofilizado de color blanco a blanquecino

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de primera línea de la 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 no Hodgkin indolentes 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*

Bendamustina hidrocloreuro 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas hasta 6 veces.

##### *Monoterapia para los linfomas no Hodgkin indolentes y refractarios a rituximab*

Bendamustina hidroclicloruro 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas por lo menos 6 veces.

#### *Mieloma múltiple*

Bendamustina hidroclicloruro 120-150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, los días 1 y 2, y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía IV u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas por lo 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 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 se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bendamustina hidroclicloruro en niños. Los datos actualmente disponibles no son suficientes para hacer una recomendación posológica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### Forma de administración

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

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

Una función deficiente de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se debe instaurar el tratamiento si las cifras de leucocitos y/o de plaquetas descienden a <3000/ $\mu$ l o <75 000/ $\mu$ l, respectivamente (ver sección 4.3).

El tratamiento se debe suspender o retrasar si las cifras de leucocitos y/o de plaquetas descienden a <3000/ $\mu$ l o <75 000/ $\mu$ l, respectivamente. Se puede reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos aumente a >4000/ $\mu$ l y las plaquetas a >100 000/ $\mu$ 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 de los criterios de toxicidad común (*Common Toxicity Criteria*, CTC) 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, se debe administrar la dosis reducida calculada de manera individual los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

Para consultar las instrucciones de 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.
- Lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de las cifras de leucocitos y/o plaquetas a <3000/ $\mu$ l o <75 000/ $\mu$ l, respectivamente).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores al inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación contra la fiebre amarilla.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Mielosupresión*

Los pacientes tratados con bendamustina hidrocloreuro pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se supervisarán los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina y los neutrófilos al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomiendan las siguientes cifras: recuento de leucocitos y/o plaquetas >4000/ $\mu$ l o >100 000/ $\mu$ l, respectivamente.

#### *Infecciones*

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina hidrocloreuro, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus de la varicela-zóster (VVZ) 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 hidrocloreuro puede causar linfocitopenia prolongada (<600/ $\mu$ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (<200/ $\mu$ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina hidrocloreuro son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas (<200/ $\mu$ l), se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de bendamustina hidrocloreuro si hay 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 producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos de este virus después de haber recibido bendamustina hidroclicloruro. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina hidroclicloruro se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en las pruebas de la hepatitis B (incluidos aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en las pruebas de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina hidroclicloruro deben ser supervisados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.8).

### *Reacciones cutáneas*

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina hidroclicloruro. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y de que deben buscar atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Algunos acontecimientos se produjeron cuando se administró bendamustina hidroclicloruro junto con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación precisa 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 debe interrumpir o suspender la administración de bendamustina. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina hidroclicloruro, se suspenderá el tratamiento.

### *Trastornos cardíacos*

Durante el tratamiento con bendamustina hidroclicloruro se debe supervisar estrechamente la concentración de potasio en sangre en los pacientes con trastornos cardíacos y se deben administrar suplementos de potasio si  $K^+ < 3,5$  mEq/l, y se deben realizar ECG.

Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con bendamustina hidroclicloruro.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

### *Náuseas y vómitos*

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

### *Síndrome de lisis tumoral*

En pacientes de ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) asociados al tratamiento con bendamustina hidroclicloruro. Suele aparecer en las 48 horas siguientes a la primera dosis de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal aguda y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar medidas preventivas como mantener una adecuada hidratación, supervisar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de hipouricemiantes (alopurinol y rasburicasa). Se han comunicado unos pocos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

### *Anafilaxia*

Las reacciones a la perfusión de bendamustina hidrocloreto han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones. En raras ocasiones 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 corticoesteroides.

A los pacientes que presentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores, en general no se les volvió a administrar el tratamiento.

### *Anticoncepción*

Bendamustina hidrocloreto es teratogénico y mutagénico.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los hombres no deben procrear durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes tras la finalización del mismo. Antes de recibir tratamiento con bendamustina hidrocloreto, se deben asesorar sobre la conservación de espermatozoides, porque se puede producir una esterilidad irreversible.

### *Extravasación*

Si se produce una extravasación, se debe detener la inyección de inmediato. Se debe retirar la aguja tras una breve aspiración. A continuación, se debe enfriar la zona de tejido afectada. Se debe elevar el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticoesteroides, sea beneficioso.

### *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 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.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Cuando se combina bendamustina hidrocloreto con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina hidrocloreto 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 hidrocloreto.

La combinación de bendamustina hidrocloreto 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 resultar mortal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina implica a la 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 o cimetidina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de bendamustina hidrocloreto en mujeres embarazadas. En los estudios no clínicos, bendamustina hidrocloreto fue letal para el embrión/feto, teratogénico y genotóxico (ver sección 5.3).

No debe utilizarse bendamustina hidrocloreto durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Se debe informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con bendamustina hidrocloreto es absolutamente necesario durante el embarazo o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le supervisará estrechamente. Se debe considerar la posibilidad de buscar asesoramiento genético.

##### Lactancia

Se desconoce si bendamustina/metabolitos se excreta en la leche materna. Por tanto, bendamustina está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con bendamustina.

##### Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos antes y durante el tratamiento con bendamustina.

Se aconseja a los hombres tratados con bendamustina hidrocloreto 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 hidrocloreto, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de bendamustina hidrocloreto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se ha comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con bendamustina hidrocloreto (ver sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que si presentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con bendamustina son reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas generales (fiebre) o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

##### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestran los datos obtenidos con bendamustina hidrocloreto en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas de acuerdo con la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema (SOC). Las frecuencias de las reacciones adversas se muestran de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina hidrocloreuro.**

<b><u>Sistema de clasificación de órganos</u></b>	<b><u>Muy frecuentes</u></b>	<b><u>Frecuentes</u></b>	<b><u>Poco frecuentes</u></b>	<b><u>Raras</u></b>	<b><u>Muy raras</u></b>	<b><u>Frecuencia no conocida</u></b>
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar que incluye infecciones oportunistas (p. ej., herpes zóster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		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	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	<i>Shock</i> anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	

Trastornos cardiacos		Disfunción cardiaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca		Taquicardia	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva	
Trastornos hepatobiliares						Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos generales y alteraciones	Inflamación de las mucosas,	Dolor, escalofríos, deshidrata-			Fallo multiorgánico	

en el lugar de administración	fatiga, pirexia	ción, anorexia				
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipopotase-mia				

(\* = tratamiento combinado con rituximab)

#### Descripción de las 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 leucemia mieloide aguda es mayor en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluida bendamustina). La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de haber interrumpido 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 nacional de notificación Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Tras la administración de una perfusión de bendamustina hidrocloreuro durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. Los acontecimientos cardiacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideraron limitantes de la dosis.

En un estudio posterior en el que se administró una perfusión de bendamustina hidrocloreuro durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 3 semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta, la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

#### Contramidas

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 contramedidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas.

Bendamustina hidrocloreuro y sus metabolitos son poco dializables.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA09.

Bendamustina hidrocloreto es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina hidrocloreto se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y sencillas por alquilación. Como resultado, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral de bendamustina hidrocloreto se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico y microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos tumorales experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma pulmonar microcítico).

Se ha demostrado que bendamustina hidrocloreto 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 100 mg/m<sup>2</sup> de bendamustina hidrocloreto IV los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con 0,8 mg/kg de clorambucilo los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos grupos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis tumoral.

La mediana de 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 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 reveló 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. Un 3,9 % de los pacientes suspendió el tratamiento con BEN por reacciones alérgicas.

#### Linfomas no Hodgkin indolentes

La indicación en linfomas no Hodgkin indolentes se apoya en dos ensayos no controlados de fase II.

En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no Hodgkin de linfocitos B indolente y refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 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 dosis de BEN fue de 120 mg/m<sup>2</sup> IV 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 cuando se administró a esta dosis y con esta pauta.

La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó a 77 pacientes. La población de pacientes era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma no Hodgkin de linfocitos B indolente o transformado y 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 3 ciclos previos 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 del 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 bendamustina hidrocloreuro combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). La tolerabilidad 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 grupo de BP. La dosis fue de 150 mg/m<sup>2</sup> de bendamustina hidrocloreuro IV los días 1 y 2 o 15 mg/m<sup>2</sup> de melfalán IV el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependió 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 de supervivencia libre de progresión más prolongada que los pacientes tratados con MP (15 [IC del 95 % 12-21] meses frente a 12 [IC del 95 % 10-14] meses) (p = 0,0566). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico 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 en 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 grupo de BP.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Distribución

La semivida de eliminación  $t_{1/2\beta}$  después de una perfusión IV de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 30 minutos en 12 pacientes fue de 28,2 minutos.

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

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

### Biotransformación

Una importante vía de eliminación de bendamustina 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

El aclaramiento total medio después de una perfusión IV de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 30 minutos en 12 pacientes fue de 639,4 ml/minuto. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina al cabo de 24 horas. Los compuestos eliminados en 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 un 30 %-70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica <1,2 mg/dl), el comportamiento farmacocinético no cambió. No hubo diferencias significativas con los pacientes con una función hepática y renal normal en cuanto a la C<sub>máx</sub>, la t<sub>máx</sub>, el AUC, la t<sub>1/2β</sub>, 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 un aclaramiento de creatinina >10 ml/min, incluidos los pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con una función hepática y renal normal en cuanto a la C<sub>máx</sub>, la t<sub>máx</sub>, el AUC, la t<sub>1/2β</sub>, el volumen de distribución y el aclaramiento.

### Pacientes de edad avanzada

En los estudios farmacocinéticos fueron incluidos sujetos 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 ensayos clínicos pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los 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. Las investigaciones microscópicas mostraron 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.

Los estudios realizados en animales mostraron que bendamustina es embriotóxica y teratogénica.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol

## **6.2. Incompatibilidades**

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

## **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

El polvo se debe reconstituir inmediatamente después de abrir el vial.

El concentrado reconstituido se debe disolver inmediatamente en 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) solución inyectable.

### 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/60 % HR y durante 2 días de 2°C a 8°C en bolsas VIAFLO compuestas de polipropileno, poliamida y polietileno.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de conservación previos al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución/dilución (etc.) haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio de tipo I de color ámbar de 20 ml o 50 ml, con tapón de goma de bromobutilo de color gris oscuro y una cápsula de aluminio sobrepuesta.

Viales de 20 ml que contienen 25 mg de bendamustina hidrocloreuro y se suministran en envases de 1, 5, 10 y 20 viales.

Viales de 50 ml que contienen 100 mg de bendamustina hidrocloreuro y se suministran 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 hidrocloreuro, se debe evitar la inhalación y el contacto con la piel o las mucosas (se deben llevar guantes y ropa protectora). Las partes del cuerpo contaminadas se deben limpiar con cuidado con agua y jabón, y los ojos se deben aclarar con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar sobre un banco de trabajo de seguridad especial (flujo laminar) con una lámina absorbente desechable impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas no deben trabajar con citostáticos.

El polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables, diluida en 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) solución inyectable y, a continuación, se administra por perfusión intravenosa. Se debe seguir una técnica aséptica.

### 1. Reconstitución

- Reconstituir cada vial de Bendamustina Baxter que contiene 25 mg de bendamustina hidroclicloruro en 10 ml de agua para preparaciones inyectables, agitando.
- Reconstituir cada vial de Bendamustina Baxter que contiene 100 mg de bendamustina hidroclicloruro en 40 ml de agua para preparaciones inyectables, agitando.

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

### 2. Dilución

Nada más obtener una solución transparente (al cabo de 5 a 10 minutos habitualmente), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de bendamustina hidroclicloruro con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) solución inyectable para obtener un volumen final de 500 ml aproximadamente.

Bendamustina Baxter se debe diluir con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) solución inyectable y no con otra solución inyectable.

### 3. Administración

La solución se administra por perfusión intravenosa durante 30-60 min.

Los viales son de 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**

Baxter, S.L  
Pouet de Camilo, 2  
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

84595

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

Octubre 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2020