

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Bendamustina Hikma contiene 25 mg o 100 mg de hidrocloreuro de bendamustina (como de hidrocloreuro de bendamustina monohidrato).

1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de hidrocloreuro de bendamustina (como de hidrocloreuro de bendamustina monohidrato) 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 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 combinada 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 tratamiento 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 sean candidatos a un autotrasplante de células madre y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impida 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 veces.

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

Hidrocloreuro 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. o V.O., los días 1-4; 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 1,2-3,0 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 la eficacia de bendamustina en niños. Los datos actualmente disponibles no son suficientes para hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos 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 30-60 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 hematólogica inducida por la quimioterapia. No debe ser iniciado el tratamiento, si la cifra de leucocitos o plaquetas ha bajado a < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l, respectivamente (ver sección 4.3).

El tratamiento se debe suspender o retrasar, si la cifra de leucocitos o plaquetas ha disminuido a < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l, respectivamente. 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 14-20 días, con regeneración después de 3-5 semanas. Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización del hemograma (ver sección 4.4).

Si se produce toxicidad no hematólogica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados de los criterios terminológicos comunes (CTC, *Common Terminology Criteria*) observados en el ciclo anterior. En caso de toxicidad de grado 3, se recomienda reducir la dosis un 50%. En caso de toxicidad de grado 4, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual debe ser administrada los días 1 y 2 del ciclo de tratamiento correspondiente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución, dilución y administración del medicamento, 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 y/o plaquetas a < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l, respectivamente).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores al 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 debe vigilar 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 las cifras siguientes: recuento de leucocitos y/o plaquetas $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 100.000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con hidroclicloruro de bendamustina, lo que incluye infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) e infecciones 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 hidroclicloruro de bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada ($< 600/\mu\text{l}$) y recuentos bajos de linfocitos T CD4+ (linfocito T colaborador) ($< 200/\mu\text{l}$) durante al menos 7-9 meses tras la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y el agotamiento de linfocitos T CD4+ son más pronunciados cuando la bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes con linfopenia y recuentos bajos de linfocitos T CD4+ tras el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina son más susceptibles a infecciones (oportunistas). En el caso de recuentos bajos de linfocitos T CD4+ ($< 200/\mu\text{l}$), se debe contemplar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). Por lo tanto, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente de nuevos signos de infección, lo que incluye fiebre o síntomas respiratorios. Se debe contemplar la suspensión del tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina, 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 han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos de este virus después de que recibieran tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina. En algunos casos, se produjo insuficiencia hepática aguda o un desenlace mortal. Antes de iniciar el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina, los pacientes deben someterse a una prueba para detectar la infección por el VHB. Se debe consultar a especialistas en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B, antes de iniciar el tratamiento en pacientes con resultado positivo en la prueba de la hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y en pacientes que, durante el tratamiento, den positivo a la infección por el VHB. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina deben ser controlados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el 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 cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), algunos mortales, con el uso de hidroclicloruro de bendamustina. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y los síntomas de estas reacciones e instarlos a buscar atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Algunos acontecimientos se produjeron al combinar hidroclicloruro de bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación precisa es dudosa.

Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de gravedad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se debe suspender o discontinuar la administración de este medicamento. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves e hidroclicloruro de bendamustina, se debe interrumpir el tratamiento.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina, se debe monitorizar estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio cuando $<3,5$ mEq/l, y se realizarán mediciones del ECG.

Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina. Los pacientes con historial concurrente o historial de enfermedad cardíaca deben ser observados estrechamente.

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.

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 (SLT) asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal aguda y la muerte. Antes del tratamiento, deben contemplarse medidas preventivas, tales como mantener una hidratación adecuada y vigilar estrechamente los parámetros de la bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico y el uso de agentes 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 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. Se debe preguntar a los pacientes por la presencia de síntomas que puedan sugerir reacciones a la perfusión después del primer ciclo de tratamiento. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe contemplar adoptar medidas 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 de este. 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 interacciones *in vivo*.

Cuando se combina este medicamento con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de este medicamento 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 hidroclicloruro de bendamustina.

La combinación de hidroclicloruro de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una inmunosupresión excesiva, 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 producir un desenlace mortal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, hidroclicloruro de bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógeno y genotóxico (ver sección 5.3). Este medicamento 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 hidroclicloruro de bendamustina durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe informar a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Se debe contemplar la posibilidad de buscar consejo genético.

Fertilidad

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

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

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se han comunicado casos de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con este medicamento (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 hidrocloreto de bendamustina son reacciones adversas hematólogicas (leucopenia, trombopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas generales (fiebre) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

La tabla siguiente refleja los datos obtenidos con hidrocloreto de bendamustina.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	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)
Infecciones e infestaciones	Infección NEOM* Infección oportunista (incluido herpes zoster, 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 NEOM*, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad NEOM*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio Mareos		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca, como palpitaciones, angina de	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia		Taquicardia	Fibrilación auricular

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		pecho, arritmia	a cardíaca			
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis, hemorragia pulmonar y alveolar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos NEOM*, urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos hepatobiliares						Insuficiencia hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de mucosa, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico	
Exploraciones complementarias	Disminución de hemoglobina, creatinina elevada, urea elevada	AST elevada, ALT elevada, fosfatasa alcalina elevada, bilirrubina elevada, hipopotasemi				

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
		a				
Trastornos renales y urinarios						Insuficiencia renal

NEOM = no especificado de otra manera
 (*= terapia combinada con rituximab)

Se han reportado un pequeño número de casos de síndrome Stevens- Jonshon y Necrólisis Epidérmica Tóxica en pacientes tratados con bendamustina en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.

El ratio de CD4/CD8 puede reducirse. Se observó una reducción del recuento de linfócitos. En pacientes inmunosuprimidos, el riesgo de infección (por ejemplo con herpes zoster) puede incrementar.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas está aumentado en pacientes tratados con agentes alquilantes (lo que incluye bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de la interrupción 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: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Tras la administración de una perfusión de este medicamento durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Se produjeron acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC que 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 administró una perfusión de hidrocloreuro de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardiaca no limitó la dosis.

Contramédidas

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

Hidrocloreuro de bendamustina 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 resultado, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y la 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 en abierto, que comparaba bendamustina con clorambucilo. En un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Binet, 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 los dos grupos de tratamiento. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis tumoral.

La mediana de la supervivencia sin 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 en fase II. En el estudio pivotal, prospectivo, multicéntrico y en 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 dosis de BEN fue de 120 mg/m² I.V. los días 1 y 2, planificada durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de la respuesta (6 ciclos planificados). La tasa de respuesta global 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 en abierto, que incluyó a 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, 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 respuesta global fue del 76%, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 semanas [IC del 95%: 22,1, 43,1]).

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y en abierto, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con hidroclicloruro de bendamustina combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). La tolerabilidad en los dos grupos de tratamiento concordó con el perfil de seguridad conocido de los fármacos correspondientes, y en el grupo que recibió BP se produjeron más reducciones de la dosis. 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 de progresión que los pacientes tratados con MP (15 meses [IC del 95%: 12-21], frente a 12 meses [IC del 95%: 10-14]) ($p = 0,0566$). 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 grupo de tratamiento con BP.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ 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 estacionario, tras la administración de un bolo I.V. fue de 15,8-20,5 litros.

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

Biotransformación

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxibendamustina y dihidroxibendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxibendamustina 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 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: monohidroxibendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. 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 normales en cuanto a la C_{max}, el t_{max}, el AUC, el $t_{1/2\beta}$, el

volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron de forma inversamente proporcional 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 normales, en cuanto a la C_{max}, el t_{max}, el AUC, el t_{1/2β}, 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 gastrointestinal. Las 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 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

25 mg: 24 meses.

100 mg: 30 meses.

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 la estabilidad física y química durante 3,5 horas a 25 °C/60% de HR y durante 2 días entre 2 °C y 8 °C, en bolsas de polietileno.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso previos a su utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de tipo I de color ámbar con tapones de goma y cápsula de aluminio tipo flip-off.

25 mg de bendamustina hidrocloreto está disponible en envases de 1 y 5 viales.

100mg de bendamustina hidrocloreto está disponible 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 se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (¡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 preparaciones inyectables, se disolverá en solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) cloruro sódico y, a continuación, se administrará mediante perfusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

Reconstitución

Reconstituir cada vial de Bendamustina Hikma conteniendo 25 mg de bendamustina hidrocloreto en 10 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo.

Reconstituir cada vial de Bendamustina Hikma conteniendo 100 mg de bendamustina hidrocloreto en 40 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo.

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

Dilución

Nada más obtener una solución transparente , diluir de inmediato la dosis total recomendada de Bendamustina Hikma en solución de NaCl al 0,9% para conseguir un volumen final de unos 500 ml.

Bendamustina debe diluirse en solución de NaCl al 0,9% y no con ninguna otra solución inyectable.

Administración

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30-60 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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A
Estrada do Rio da M6 8, 8A e 8B
2705-906 Terrugem SNT, Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>