

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

25 mg

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

100 mg

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 (como 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 blanco o blanquecino.

### 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*

Hidrocloruro de bendamustina 100mg/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 refractarios a rituximab*

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

### *Mieloma múltiple*

Hidrocloruro de bendamustina 120 a 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 i.v. 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 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 se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bendamustina clorhidrato en niños. Los datos disponibles actualmente no son suficientes para hacer una recomendación posológica.

### *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 30–60 minutos (ver la sección 6.6).

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

Una función disminuida de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se debe instaurar el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/ $\mu$ l o si la de plaquetas es <75.000/ $\mu$ l.(ver sección 4.3).

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es <3.000/ $\mu$ l o si la de plaquetas es <75.000/ $\mu$ l. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea > 4.000/ $\mu$ l y la de plaquetas sea > 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 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 consultar las instrucciones sobre reconstitución, del medicamento antes de la administración, ver la 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/ $\mu$ l o de la de plaquetas < 75.000/ $\mu$ 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/ $\mu$ l o recuento de plaquetas > 100.000/ $\mu$ l.

#### *Infecciones*

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (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 clorhidrato 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 con linfopenia y bajo recuento de células T CD4-positivas después del tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de recuento bajo de células T CD4 positivas (< 200/ $\mu$ l), debe considerarse profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP). 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 lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de la bendamustina clorhidrato 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.

#### *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.

#### *Reactivación de la hepatitis B*

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato 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 el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina hidrocloreuro deben ser vigilados 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 cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) y reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a sus pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones, y deben indicarles que si desarrollan estos síntomas busquen atención médica inmediatamente. Algunos acontecimientos se produjeron al combinar bendamustina clorhidrato 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 interrumpirá o suspenderá la administración de bendamustina clorhidrato. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves e hidrocloreuro de bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

#### *Trastornos cardíacos*

Durante el tratamiento con hidrocloreuro 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 notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

#### *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 hidrocloreuro de bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de hidrocloreuro de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia

renal y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar medidas preventivas como mantener una adecuada hidratación, 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). 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 hidrocloreto 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.

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

#### *Anticoncepción*

Hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 clorhidrato con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina clorhidrato 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 clorhidrato.

La combinación de bendamustina clorhidrato con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunodepresión, 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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

##### Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de hidrocóloruro de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, hidrocóloruro de bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica (ver sección 5.3). Bendamustina clorhidrato 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 clorhidrato 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.

##### 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 clorhidrato.

##### Fertilidad

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

Se aconseja a los varones tratados con bendamustina clorhidrato 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 clorhidrato, 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 clorhidrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se ha comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con hidrocóloruro de bendamustina (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 hidrocóloruro de bendamustina son reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre) o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

La siguiente tabla presenta los datos obtenidos con hidrocóloruro de bendamustina:

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina clorhidrato

<b>Clasificación de sistema u órgano MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes(<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b><u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u></b>
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar incluyendo infecciones oportunistas (e.j., citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas (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	Shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio Mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis, hemorragia alveolar

<b>Clasificación de sistema u órgano MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes(<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>	<b><u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u></b>
						pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET), Reacción al 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 las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico	
Exploraciones 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				
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal

\* = en tratamiento combinado con rituximab

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

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

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda es mayor en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo la bendamustina). La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que haya interrumpido la quimioterapia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 aplicación de una perfusión de hidrocloreuro de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. 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 hidrocloreuro de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres 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.

#### *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.

Hidrocloreuro de bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, alquilantes, código ATC: L01AA09

Hidrocloreuro de bendamustina es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina clorhidrato se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral de hidrocloreuro 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 hidroclicloruro 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 hidroclicloruro de bendamustina 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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). 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/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m<sup>2</sup> 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 [IC 95% 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  $t_{1/2\beta}$  en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m<sup>2</sup> 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).

### Biotransformación

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxibendamustina. 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 en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

### Insuficiencia 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  $C_{máx}$ ,  $t_{máx}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , 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  $C_{máx}$ ,  $t_{máx}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , 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.

### Distribución

### Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

## **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 (E 421)

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Periodo de validez**

Sin abrir: 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/ 60% HR 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, por lo general, no deberían ser superiores a 36 horas entre 2 °C y 8 °C salvo que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Sin abrir: No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el vial 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

25 mg

Viales de vidrio de tipo I de color marrón, de 20 ml, con tapón de goma de bromobutilo y capuchón de aluminio tipo flip-off.

100 mg Viales de vidrio de tipo I de color marrón, de 50 ml, con tapón de goma de bromobutilo y capuchón de aluminio tipo flip-off.

25 mg Los viales de 20 ml contienen 25 mg de hidroclicloruro de bendamustina y se presentan en envases de 1, 5, 10 y 20 viales.

100 mg Los viales de 50 ml contienen 100 mg de hidroclicloruro de bendamustina y se presentan en envases de 1, 5, 10 y 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al manipular Bendasmustina Mylan se debe evitar 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

25 mg:

Reconstituya cada vial de Bendamustina Mylan con 25 mg de hidrocloreuro de bendamustina en 10 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo;

100 mg:

Reconstituya cada vial de Bendamustina Mylan con 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 transparente incolora o amarilla pálida.

## 2. Dilución

Nada más obtener una solución transparente (habitualmente después de 5 a 10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Bendamustina Mylan en solución de NaCl al 0,9 %, para conseguir un volumen final de 500 ml aproximadamente.

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

Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse con arreglo a la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

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

80081

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

Fecha de la primera autorización : 10/Octubre/2016

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020