FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 25 mg de hidrocloruro de bendamustina (como hidrocloruro de bendamustina monohidrato) equivalente a 22,7 mg de bendamustina.

Un vial contiene 100 mg de hidrocloruro de bendamustina (como hidrocloruro de bendamustina monohidrato), equivalente a 90,8 mg de bendamustina.

1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de hidrocloruro de bendamustina (como hidrocloruro de bendamustina monohidrato) equivalente a 2,3 mg de bendamustina cuando se reconstituye según se indica en la sección 6.6.

Excipiente(s) con efecto conocido:
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.

Aunque las diluciones de 0,2 mg / ml y 0,6 mg / ml no representan la práctica clínica habitual, se incluyen los siguientes ejemplos a título informativo:

- a una dilución de 0,2 mg / ml, el pH está en el intervalo de 3,6 - 4,2 y la osmolalidad es de aproximadamente 220-290 mOsm / kg.

a una dilución de 0,6 mg / ml, el pH está en el intervalo de 3,3 - 3,9 y la osmolalidad es de aproximadamente 200-280 mOsm / kg.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica

Hidrocloruro de bendamustina 100 mg/m^2 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^2 de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas por lo menos 6 veces.

Mieloma múltiple

Hidrocloruro de bendamustina, 120 - 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía intravenosa. 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 clorhidrato de bendamustina en niños. Los datos actuales disponibles no son suficientes para hacer una recomendación sobre posología.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 el aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los valores de leucocitos y / o plaquetas bajan a <3.000 / µl o <75.000 / µl, respectivamente (ver sección 4.3).

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es < 3.000/µl y/o si la de plaquetas es < 75.000/µl, respectivamente. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a > 4.000/µl y la de plaquetas a > 100.000/µl.

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 del ciclo anterior. 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 las instrucciones sobre la reconstitución, dilución y administración del medicamento, ver punto 6.6
Duración del tratamiento
La duración del tratamiento depende de la indicación y respuesta al tratamiento (ver sección 5.1)

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/µl o de plaquetas < 75.000/µl).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

Los pacientes tratados con hidrocloruro 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 y/o plaquetas > 4.000/µl ó > 100.000/µl, respectivamente.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por Pneuomocystis jirovecii (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citamegalovirus (CMV). El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/µl) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/µl) 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 clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de recuento bajo de células T CD4 positivas (<200/µl) se debe considerar la profilaxis para 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 lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la suspensión de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Reactivación de la Hepatitis B

Se han dado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que ya son portadores crónicos de este virus después de recibir tratamiento con hidrocloruro de bendamustina. Algunos casos dieron como resultado una insuficiencia hepática aguda o la muerte. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con hidrocloruro de bendamustina. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con pruebas positivas de hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y en pacientes que resulten positivos para la infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con hidrocloruro de bendamustina deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por HBV durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (SJS) y Necrolisis 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. Al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de hidrocloruro de bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves e hidrocloruro de bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

Pacientes con trastornos cardiacos

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

Se han notificado casos fatales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Los pacientes con enfermedades cardíacas concomitantes o con antecedentes cardiacos deben estar controlados.

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 asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de hidrocloruro 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 hidratación adecuada, monitorización de parámetros de bioquímica sanguínea, particularmente niveles de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa). Ha habido algunos casos del síndrome de Stevens-Johnson y de necrolisis epidérmica tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administran concomitantemente.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de hidrocloruro 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.
Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a administrar el tratamiento.

Anticoncepción

Hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de hidrocloruro de bendamustina 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 hidrocloruro de bendamustina.
La combinación de hidrocloruro de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.
Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.
El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina

Población pediátrica
Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Fertilidad

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con hidrocloruro 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 hidrocloruro de bendamustina son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

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

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con hidrocloruro de bendamustina

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100, <1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)**	**Muy raras <1/10.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100, <1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)**	**Muy raras <1/10.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)**
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar (NOS) * Infección oportunista (incluyendo herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por Pneumocystis jiroveci	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, (NOS) * Trombocitopenia Linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de la médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad sin especificar (NOS) *		Reacción anafiláctica, anafilactoide	Shock Anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia,parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardiaca 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 pulmonar alveolar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras <1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar (NOS) * Urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos hepatobiliares						Insuficiencia hepática
Trastorno renal y urinario						Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la 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				

* combinación con rituximab

*NOS = no se encuentra especificado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de la interrupción de la quimioterapia.

Notificación de sospechas de reaciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Tras la administración de una perfusión de hidrocloruro de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m^2. 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 perfusiones de hidrocloruro de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m^2 . La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardiaca no limitó la dosis.

Contra medida

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas. Hidrocloruro de bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes

Código ATC: L01AA09

Mecanismo de acción

Hidrocloruro de bendamustina en 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 simples y dobles 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

Hidrocloruro de bendamustina mostró un perfil de actividad en líneas de células tumorales humanas diferente al de otros agentes alquilantes. El principio activo no reveló ninguna o muy baja resistencia cruzada en líneas celulares tumorales humanas con diferentes mecanismos de resistencia, al menos en parte debido a una interacción de ADN comparativamente persistente. Además, se demostró en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa de bendamustina con antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. Sin embargo, se han evaluado pocos pacientes.

Eficacia clínica y seguridad

Leucemia linfocítica crónica

La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con hidrocloruro de bendamustina 100 mg/m^2 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 ultimo 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-Hodgkinindolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, fueron tratados con 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^2 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.

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

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Duire-Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con hidrocloruro de bendamustina combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (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. La posología fue hidrocloruro de bendamustina 150 mg/m² i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependía de la respuesta y duró una media de 6,8 ciclos en el grupo de BP y 8,7 ciclos en el grupo de MP.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La semivida de eliminación $t_{1/2ß}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m^2 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metabolismo o 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 pormetabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutation.

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^2 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-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30 - 70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la $C_{máx}$, la $t_{máx}$, el AUC, la $t_{1/2ß}$, 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 $C_{máx}$, la $t_{máx}$, el AUC, la $t_{1/2ß}$, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones de tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

l

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente después de abrir el vial.

El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con una solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Estabilidad en uso después de la primera apertura, reconstitución y dilución:

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado que el medicamento permanece química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 ºC/ 60% HR y durante 2 días de 2 ºC a 8 ºC, en bolsas de polietileno.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento durante su uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar en condiciones normales las 24 horas a 2ºC – 8ºC a menos que la reconstitución y dilución tengan lugar en unas condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de tipo I ámbar de 20 ml o 50 ml con tapón de caucho de clorbutilo y un tapíon de aluminio flip-off.

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

1. Reconstitución

Reconstrituir el vial que contiene 25 mg de hidrocloruro de bendamustina en 10 ml de agua para preparaciones inyectables y agitar hasta disolución.

Reconstrituir el vial que contiene 100 mg de hidrocloruro de bendamustina en 40 ml de agua para prepraciones inyectables y agitar hasta disolución.

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

2. Dilución

Tan pronto como se obtiene una solución clara (generalmente después de 5-10 minutos) diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Mustinal con una solución de NaCl al 0,9% para conseguir un volumen final de aproximadamente 500 ml.

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

3. Administración

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

Los viales son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chemi S.p.A

Via dei Lavoratori 54,

20092 Cinisello Balsamo (MI), Italia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2019