

**PURPULZ SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 180 mg/4mL**  
**Bendamustina Clorhidrato**

**Ficha Técnica**

**1- Nombre comercial del Medicamento:**

Purpulz

**2- Nombre de denominación internacional:**

Bendamustina Clorhidrato

**3- Grupo farmacoterapéutico:**

Análogos de mostaza nitrogenada

**4- Composición cualitativa y cuantitativa:**

**PURPULZ SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 180 mg/4mL**

Cada frasco ampolla multidosis de 4 mL contiene:

Bendamustina Clorhidrato : 180 mg

Excipientes: Butilhidroxitolueno, macrogol

**5- Forma farmacéutica:**

Solución Inyectable para perfusión

**6- Particularidades clínicas:**

**Indicaciones terapéuticas:**

- LLC: Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.
- LNH: Linfomas no Hodgkinianos indolentes como monoterapia en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.
- MM: Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con empeoramiento o estadio III) en combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

**Posología y métodos de administración**

*LLC*: 100 mg/m<sup>2</sup> de superficie de área corporal de Bendamustina los días 1 y 2; cada 4 semanas.

*LNH*: 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de clorhidrato de bendamustina los días 1 y 2; cada 3 semanas.

*MM*: 120 – 150 mg/m<sup>2</sup> área de superficie corporal clorhidrato de bendamustina los días 1 y 2, 60 mg/m<sup>2</sup> área de superficie corporal de prednisona i.v. o por vía oral en los días 1 a 4; cada 4 semanas.

La función deficiente de la médula ósea está relacionada con un aumento hematológico inducido por toxicidad a quimioterapia. No se debe iniciar el tratamiento si los valores de leucocitos y/o plaquetas han descendido a < 3.000/ μL o < 75.000/ μL respectivamente.

Se debe terminar el tratamiento o retrasar si los valores de leucocitos y/o plaquetas han disminuido a < 3.000/ μL o < 75.000/ μL respectivamente. Se puede reanudar el tratamiento luego que los valores de leucocitos se incrementen a > 4.000/ μL y los valores de plaquetas a > 100.000/ μL.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza después de 14-20 días con regeneración después de 3-5 semanas.

Durante los intervalos libres de terapia, se recomienda un control estricto del hemograma.

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis deben basarse en los peores grados de CTC del ciclo anterior. Se recomienda una reducción de la dosis del 50% en caso de toxicidad CTC grado 3. Se recomienda interrumpir el tratamiento en caso de toxicidad CTC grado 4.

Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada individualmente debe administrarse el día 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

*Insuficiencia hepática*

En base a información farmacocinética, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con una insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica <1.2 mg/dL). Un 30% de reducción de la dosis es recomendado en pacientes con una insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica 1.2 – 3.9 mg/mL).

No hay información disponible para pacientes con insuficiencia hepática severa (valores de bilirrubina sérica > 3.0 mg/dL).

### *Insuficiencia renal*

En base a la información farmacocinética, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de  $> 10$  mL/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada.

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de clorhidrato de bendamustina en niños no ha sido establecida. Información disponible actual no logra ser suficiencia para una recomendación de la posología

### *Pacientes edad avanzada*

No hay evidencia que justifique un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

### Método de administración

Perfusión intravenosa durante 30 – 60 minutos

La perfusión debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes
- Durante amamantamiento
- Insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica  $> 3.0$  mg/dL)
- Ictericia
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones graves del recuento sanguíneo (los valores de leucocitos y/o plaquetas cayeron a  $< 3000/\mu\text{l}$  o  $< 75000/\mu\text{l}$ , respectivamente)
- Cirugía mayor dentro de los 30 días previos al inicio del tratamiento
- Infecciones, especialmente si involucra leucocitopenia
- Vacunación contra fiebre amarilla

### **Peligros especial y precauciones de uso**

#### *Mielosupresión*

Pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En el evento que la mielosupresión se encuentre relacionada al tratamiento, linfocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos deben ser monitoreados cercanamente de manera semanal. Previo al inicio del próximo ciclo de terapia, el seguimiento de parámetros es recomendado, valores de leucocitos y/o plaquetas  $> 4.000/\mu\text{L}$  y  $> 100.000/\mu\text{L}$  respectivamente.

Es posible que la mielosupresión relacionada al tratamiento requiera de un ajuste de la dosis y/o retrasos en la dosis. No debe utilizarse durante una supresión grave de médula ósea grave y alteraciones graves en el recuento sanguíneo.

### *Infecciones*

Infecciones serias y fatales han ocurrido con clorhidrato bendamustina, incluyendo infecciones por bacterias (sepsis, neumonía) e infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, neumonía (PJP), virus de varicela zoster (VZV) and citomegalovirus (CMV). El tratamiento con clorhidrato de bendamustina puede prolongar la linfocitopenia ( $<600/\mu\text{L}$ ) y recuentos bajos de linfocitos T-CD4 positivos (linfocitos T helper) ( $<200/\mu\text{L}$ ) durante al menos 7 a 9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de células T-CD4 positivas son más pronunciadas cuando se combina bendamustina con rituximab. Los pacientes con linfopenia y recuento bajo de linfocitos T CD4 positivos después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a infecciones oportunistas. En caso de recuentos bajos de linfocitos T CD4 positivos ( $<200 \mu\text{L}$ ), se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Todos los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas respiratorios durante todo el tratamiento. Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato sobre nuevos signos de infección, incluidos fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la suspensión del clorhidrato de bendamustina si hay signos de infecciones (oportunistas).

### *Reactivación de hepatitis B*

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus se ha producido después de que estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o un desenlace fatal. Los pacientes deben someterse a pruebas de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Se debe consultar a expertos en enfermedad hepática 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 arrojan resultados positivos para la infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con clorhidrato de bendamustina deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

### *Reacciones a la piel*

Se han notificado varias reacciones cutáneas. Estos eventos han incluido erupción cutánea, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y Se han informado síntomas de reacción farmacológica con eosinofilia (DRESS), algunos fatales, con el uso de clorhidrato de

bendamustina. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe indicar que busquen atención médica de inmediato si desarrollan estos síntomas. Algunos eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina en combinación con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación precisa es incierta. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar en gravedad con el tratamiento adicional. Cuando las reacciones cutáneas son progresivas, se debe suspender o suspender la bendamustina. Para reacciones cutáneas graves con sospecha de relación con el clorhidrato de bendamustina, se debe interrumpir el tratamiento.

#### *Desordenes cardiacos*

Durante el tratamiento con clorhidrato de bendamustina, se debe controlar estrechamente la concentración de potasio en la sangre de pacientes con trastornos cardíacos y se debe administrar un suplemento de potasio cuando  $K^+ < 3,5$  mEq/L y se debe realizar la medición del ECG.

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

#### *Náuseas, vómitos*

Se puede prescribir un antiemético para tratar síntomas de náuseas y vómitos.

#### *Síndrome de lisis tumoral*

El síndrome de lisis tumoral (SLT) asociado con el tratamiento con bendamustina se ha informado en pacientes en ensayos clínicos. El inicio tiende a ser dentro de las 48 horas posteriores a la primera dosis de bendamustina y, sin intervención, puede provocar insuficiencia renal aguda y muerte. Se deben considerar medidas preventivas como una hidratación adecuada y una estrecha monitorización de los parámetros sanguíneos, especialmente los niveles de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricemiantes (alopurinol y rasburicasa) antes del tratamiento. Se han notificado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando se administraron bendamustina y alopurinol de forma concomitante.

#### *Anafilaxis*

Las reacciones a la infusión al clorhidrato de bendamustina se han producido con frecuencia en los ensayos clínicos.

Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe preguntar a los pacientes acerca de los síntomas que sugieran reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Las medidas para prevenir reacciones graves, incluidos antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides deben considerarse en ciclos posteriores en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión. Los pacientes que experimentaron reacciones de tipo alérgico de Grado 3 o peores normalmente no se volvieron a desafiar.

#### *Anticonceptivos*

El clorhidrato e bendamustina es teratogénico y mutagénico.

Las mujeres no se deben embarazar durante el tratamiento. Los pacientes masculinos no debe ser padres por al menos durante 6 meses finalizado el tratamiento. Ellos deben buscar consejos para el almacenamiento y conservación de esperma previo al inicio del tratamiento con clorhidrato de bendamustina previniendo una posible infertilidad irreversible.

#### *Extravasación*

La inyección extravasal debe suspenderse inmediatamente. La aguja debe retirarse después de una breve aspiración. A continuación, se debe enfriar el área de tejido afectada. El brazo debe estar elevado. Los tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides no ofrecen un beneficio claro.

#### *Dilución*

Bendamustina requiere una dilución adecuada antes de su uso. La concentración de bendamustina difiere de otros productos de bendamustina.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción in vivo.

Cuando bendamustina se combina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina y/o los medicamentos administrados concomitantemente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que afecte la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de la bendamustina.

La combinación de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede producir una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Folleto de Información al Profesional**

---

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos después de la vacunación con virus vivos y aumentar el riesgo de infección que puede conducir a un desenlace fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente.

El metabolismo de la bendamustina implica la isoenzima del citocromo P450 (CYP) 1A2. Por lo tanto, existe la posibilidad de interacción con inhibidores de CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Estudios de interacciones solo han sido desarrollados en adultos

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo*

No han suficiente información para el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos el clorhidrato de bendamustina fue embrio/feto toxico, teratogénico y genotóxico. Durante el embarazo bendamustina no debe ser administrada a menos que el riesgo sea necesario. La madre debe ser informada del riesgo que corre el feto. Si tratamiento con bendamustina es absolutamente necesario durante el embarazo o su el embarazo ocurre mientras se encuentra en tratamiento. La paciente ser informada de los riesgos que corre el feto y debe ser monitoreada cuidadosamente. La posibilidad de consecuencias genéticas debe ser considerada.

*Fertilidad*

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

Se aconseja a los hombres tratados con bendamustina que no engendren un hijo durante y hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento. Se debe buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido al tratamiento con bendamustina.

*Amamantamiento*

No se sabe si la bendamustina pasa a la leche materna, por lo tanto, la bendamustina está contraindicada durante la lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con bendamustina.

**Efecto en la habilidad de conducir y del manejo de maquinaria**

Bendamustina tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado casos de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Folleto de Información al Profesional**

con bendamustina. Se debe indicar a los pacientes que, si experimentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

**Efectos indeseados**

Las reacciones adversas más frecuentes con el clorhidrato de bendamustina son reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

Listado de reacciones adversas tabulados

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a 1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy raro <1/10000	Desconocido (no puede ser estimado con la información disponible)
Infecciones e infestaciones	Infección NOS*, incluye infecciones oportunistas (ej. Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Pneumocystis neumonía jirovecii	sepsis	Neumonía primera atípica	
Neoplasma benigno, maligno		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Sangre y desórdenes del sistema linfático	Leucopenia NOS*, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia medula ósea	hemolisis	
Desórdenes del sistema inmune		Hipersensibilidad NOS*		Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico	
Desórdenes sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareos		Somnolencia, afonía	Disgeusia Parestesia Periférico sensorial neuropatía, Anticolinérgico síndrome, Neurológico trastornos, Ataxia,	

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Folleto de Información al Profesional**

					Encefalitis taquicardia	Fibrilación auricular
Desordenes cardiacos		Disfunción cardiaca, como palpitaciones, angina pectoris, arritmia	Efusión pericárdica, falla cardiaca, infarto			
Desordenes vasculares		Hipotensión, hipertensión		Falla circulatoria aguda	Flebitis	
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis, hemorragia alveolar
Desordenes hepatobiliare s						Fallas hepáticas
Piel y desordenes subcutáneos		Alopecia, desordenes de la piel NOS*, urticaria		Eritema , dermatitis, prurito, rash maculopapula r, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción farmacológi ca con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Desordenes renales y urinarios						Falla renal
Desordenes del sistema reproductivo y de las mamas		Amenorrea			Infertilidad	
Desordenes generales y del sitio de administraci ón	Inflamación de mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Falla multiorgánica	
Investigación	Disminución de hemoglobina, incremento de creatinina, incremento de urea	AST incrementada, ALT incrementada, fosfatasa alcalina incrementada, incremento de bilirrubina, hipocalemia				

NOS: de otro modo no está especificado

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ha habido informes aislados de necrosis después de la administración extravascular accidental y síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

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

### **Sobredosis**

Después de la aplicación de una infusión de 30 min de clorhidrato de bendamustina una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (MTD) fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. Ocurrieron eventos cardíacos de CTC grado 2 que fueron compatibles con cambios isquémicos del ECG que se consideraron como limitantes de la dosis.

En un estudio posterior con una infusión de 30 min de clorhidrato de bendamustina los días 1 y 2 cada 3 semanas, se encontró que la MTD era de 180 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad limitante de la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. La toxicidad cardíaca no limitó la dosis con este esquema.

### *Contramidas*

No hay un antídoto específico. Se pueden realizar trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o se pueden administrar factores de crecimiento hematológicos como contramedidas eficaces para controlar los efectos secundarios hematológicos.

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

### **Propiedades farmacológicas**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

El clorhidrato de bendamustina es un agente alquilante antitumoral con una actividad única. El efecto antineoplásico y citocida del clorhidrato de bendamustina se basa esencialmente en una reticulación del ADN monocatenario y doble por alquilación. Como resultado, se deterioran las funciones de la matriz del ADN y la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral del clorhidrato de bendamustina ha sido demostrado mediante varios estudios in vitro en diferentes líneas celulares tumorales humanas (cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes leucemias) e in vivo en diferentes modelos tumorales experimentales con tumores de origen ratón, rata y humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y cáncer de pulmón microcítico).

El clorhidrato de bendamustina mostró un perfil de actividad en las líneas celulares de tumores humanos diferente al de otros agentes alquilantes. El principio activo reveló una resistencia cruzada nula o muy baja en líneas de células tumorales humanas con diferentes mecanismos de resistencia, al menos en parte debido a una interacción del ADN comparativamente persistente. Además, en estudios clínicos se demostró que no existe una resistencia cruzada completa de bendamustina con antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. Sin embargo, el número de pacientes evaluados es pequeño.

#### 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 Binet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato 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 tumoral.

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-Hodgkinianos indolentes

La indicación en linfoma no-Hodgkinianos 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-Hodgkiniano 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 esta 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-Hodgkiniano 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 bendamustina clorhidrato 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 de bendamustina clorhidrato fue de 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 mas 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 de 9 meses con MP. La duración de e...de 1 meses con BP 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.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Distribución

La semivida de eliminación  $t_{1/2\beta}$  después de 30 min de la perfusión i.v. de 120 mg/m<sup>2</sup> de área a 12 sujetos fue de 28,2 minutos.

Después de 30 min perfusión i.v. el volumen central de distribución fue de 19,3 L. En condiciones de estado estacionario después de inyección en bolo i.v. el volumen de distribución fue de 15,8-20,5 L.

Más del 95% de la sustancia se une a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

### Metabolismo

Una vía principal de depuración de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi y dihidroxibendamustina.

La formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático implica la isoenzima del citocromo P450 (CYP) 1A2. Otra ruta importante del metabolismo de la bendamustina implica la conjugación con glutatión.

Bendamustina in vitro no inhibe CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4.

### Eliminación

El aclaramiento total medio después de 30 min i.v. La perfusión de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal a 12 sujetos fue de 639,4 mL/minuto. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Las cantidades excretadas en orina fueron del orden de monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina.

En la bilis, se eliminan principalmente metabolitos polares.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con 30-70% de infestación tumoral del hígado e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica <1,2 mg/dL), el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas en pacientes con función hepática y renal normal con respecto a C<sub>máx</sub>, t<sub>máx</sub>, AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volumen de distribución y aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionan inversamente con la bilirrubina sérica.

### Insuficiencia Renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina > 10 ml / min, incluidos los pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Folleto de Información al Profesional**

---

función hepática y renal normal con respecto a la  $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{\text{máx}}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , volumen de distribución y aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

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.

Se incluyeron sujetos de hasta 84 años en los estudios farmacocinéticos. La edad avanzada no influye en la farmacocinética de bendamustina.

**Información farmacéutica**

**Vigencia**

24 meses

El concentrado debe ser diluido con una solución de cloruro de sodio al 0,9%

Luego de abrir el frasco ampolla

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días a 2° - 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse un máximo de 28 días entre 2° y 8 °C. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Solución para perfusión

Después de la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 3,5 horas a 25 ° C/60% de HR y 2 días a 2°C – 8 °C en bolsas de polietileno.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Folleto de Información al Profesional**

---

La minimización del riesgo de contaminación del frasco ampolla multidosis durante la extracción de cada dosis es responsabilidad del usuario. Registre la fecha y hora de la extracción de la primera dosis en la etiqueta del frasco ampolla. Entre usos, devuelva el frasco ampolla multidosis a la condición de almacenamiento recomendada de 2° - 8 °C.

**Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar y transportar refrigerado (2-8°C). No congele

Protéjase de la luz

**Naturaleza y contenido del contenedor**

Frasco ampolla de 5 mL de vidrio ámbar tipo I, con tapón de goma de 20 mm y sello flip off.