

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIBOMUSTIN® BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Liofilizado para solución concentrada para perfusión intravenosa

Vía intravenosa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato es un polvo blanco, microcristalino para la reconstitución y dilución para solución para perfusión intravenosa.

Un vial de RIBOMUSTIN® 25 mg contiene: 25 mg de bendamustina clorhidrato.

Un vial de RIBOMUSTIN® 100 mg contiene: 100 mg de bendamustina clorhidrato.

1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de bendamustina clorhidrato cuando se reconstituye según las “Instrucciones de uso y manipulación”.

Excipientes: manitol.

INDICACIONES

LLC: Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (estadío de Binet B o C) en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.

LNH: Linfoma no Hodgkin indolente como monoterapia en pacientes que hayan empeorado durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.

MM: Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadío II de Durie-Salmon con empeoramiento o estadío 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa durante 30-60 minutos.

LLC: 100 mg/m² de área de superficie corporal de bendamustina clorhidrato en los días 1 y 2 de ciclos de 4 semanas.

LNH: 120 mg/m² de área de superficie corporal de bendamustina clorhidrato en los días 1 y 2 de ciclos de 3 semanas.

MM: 120-150 mg/m² de área de superficie corporal de bendamustina clorhidrato en los días 1 y 2, combinado con 60 mg/m² de área de superficie corporal de prednisona i.v. u orales en los días 1 a 4; de ciclos de 4 semanas.

El tratamiento debe ser suspendido o retrasado si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a 3.000/μl o < 75.000/μl, respectivamente. El tratamiento se podrá reanudar cuando los valores de leucocitos hayan aumentado a > 4.000/μl y los de plaquetas a > 100.000/μl.

Los niveles mínimos de leucocitos y plaquetas se alcanzan tras 14-20 días y se regeneran al cabo de 3-5 semanas. Durante los intervalos libres de terapia, se recomienda un monitoreo estricto de los recuentos sanguíneos (ver “Advertencias y precauciones”).

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis se basarán en los peores grados de los criterios comunes de toxicidad (CTC, por sus siglas en inglés) del ciclo anterior. En caso de toxicidad CTC grado 3 se recomienda una reducción de la dosis del 50%. En caso de toxicidad CTC grado 4 se recomienda la interrupción del tratamiento.

Si un paciente requiere una modificación de dosis, la dosis reducida calculada individualmente debe ser administrada en los días 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

Para consultar las instrucciones de preparación y administración, ver “Instrucciones de uso y manipulación”.

Insuficiencia hepática

Sobre la base de los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica 1,2 - 3,0 mg/dl) se recomienda una reducción de la dosis del 30%.

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl) (ver “Contraindicaciones”).

Insuficiencia renal

Sobre la base de los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Pacientes pediátricos

Debido a la información limitada, no se ha establecido la seguridad y eficacia de bendamustina en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No existe evidencia de la necesidad de ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver “Composición cualitativa y cuantitativa”).

Durante la lactancia

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)

Ictericia

Mielosupresión grave y alteraciones importantes de los recuentos sanguíneos (reducción de los valores de leucocitos y/o plaquetas a < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l, respectivamente)

Cirugía mayor menos de 30 días antes del inicio del tratamiento

Infecciones, especialmente si van acompañadas de leucocitopenia

Vacuna de la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión (insuficiencia de médula ósea). En el evento de mielosupresión relacionada al tratamiento, los leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos deben ser monitoreados y re-evaluados antes del inicio del siguiente ciclo de terapia. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, se recomiendan los siguientes parámetros: valores de leucocitos y/o plaquetas $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 100.000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Es posible que la mielosupresión relacionada al tratamiento requiera de un ajuste de la dosis y/o retrasos en la dosis.

El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada ($< 600/\mu\text{l}$) y recuentos bajos de células T CD4 positiva (células T-helper) ($< 200/\mu\text{l}$) durante al menos 7-9 meses luego de finalizado el tratamiento. La linfocitopenia y la disminución de las células T CD4 positiva son más pronunciadas cuando bendamustina es combinada con rituximab. Los pacientes con linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positiva siguiendo un tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a infecciones (oportunistas).

RIBOMUSTIN[®] no debe utilizarse durante una supresión grave de médula ósea y alteraciones graves en el recuento sanguíneo. Ver “Posología y modo de administración”.

Infecciones

Con el tratamiento con bendamustina han ocurrido infecciones graves y fatales, incluyendo sepsis fatal. Estas infecciones incluyeron infecciones bacterianas (neumonía) y oportunistas como Neumonía Pneumocystis Jirovecii (PJP, por sus siglas en inglés), Virus de Varicela Zoster (VZV, por sus siglas en inglés) y Citomegalovirus (CMV). Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos los mortales, tras el uso de bendamustina principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. Los pacientes con linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positiva siguiendo un tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a infecciones (oportunistas). En caso de recuentos bajos de células T CD4 positiva ($< 200/\mu\text{l}$), se debe considerar profilaxis para la Neumonía Pneumocystis Jirovecii (PJP). Todos los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas respiratorios a lo largo del tratamiento. Se debe considerar la discontinuación de bendamustina clorhidrato si existen signos de infecciones (oportunistas). Considere la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran. Si se sospecha de LMP, se deben realizar las evaluaciones adecuadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

Reacciones cutáneas

Se han reportado varias reacciones cutáneas. Estos eventos han incluido erupciones, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. También se han reportado casos de síndrome Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), algunos fatales. Algunos de los eventos de SJS y NET ocurrieron cuando bendamustina clorhidrato fue administrada concomitantemente con alopurinol o cuando bendamustina clorhidrato fue administrada en combinación con otros agentes anticancerosos. Se han reportado casos de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) con el uso de bendamustina clorhidrato en combinación con rituximab. Cuando ocurre una reacción cutánea, ésta puede ser progresiva y aumentar en gravedad al proseguir el tratamiento; por lo tanto, los pacientes con reacciones cutáneas deben ser monitoreados de cerca. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, RIBOMUSTIN[®] debe ser suspendido o discontinuado. Frente a reacciones cutáneas graves,

donde se sospecha una relación con bendamustina clorhidrato, se deberá suspender el tratamiento.

Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato, se deberá monitorear de cerca la concentración de potasio en sangre. Se debe administrar un suplemento de potasio cuando el $K^+ < 3,5$ mEq/l y se debe realizar un ECG.

Se han reportado casos fatales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con bendamustina. Los pacientes con historial de enfermedades cardíacas o enfermedades cardíacas concurrentes deberán ser observados de cerca.

Náuseas, vómitos

Puede administrarse un antiemético para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con RIBOMUSTIN® en pacientes en estudios clínicos. La aparición tiende a ser dentro de las 48 horas de la primera dosis de RIBOMUSTIN® y, sin intervención, puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen un estado de volumen adecuado y un estrecho monitoreo de la bioquímica sanguínea, en particular de los niveles de potasio y ácido úrico. Se puede considerar el empleo de alopurinol durante la primera semana, o las dos primeras semanas, de terapia con RIBOMUSTIN® aunque no necesariamente como estándar.

Anafilaxia

En los estudios clínicos han ocurrido con frecuencia reacciones a la perfusión de bendamustina clorhidrato. Generalmente, los síntomas son leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En raras ocasiones, han ocurrido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de terapia, se deberá preguntar a los pacientes por la presencia de síntomas que sugieran una reacción a la perfusión. Se debe considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluyendo la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides, en los ciclos subsiguientes, en los pacientes que, previamente, hayan experimentado reacciones a la perfusión.

Normalmente, no se reanudó el tratamiento en pacientes que habían experimentado reacciones de tipo alérgica de Grado 3 o peores.

Contracepción

Bendamustina clorhidrato es teratogénica y mutagénica.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los hombres no deben concebir hijos durante y hasta 6 meses después del tratamiento. Debido a la posibilidad de infertilidad irreversible, deberían pedir consejo acerca de la conservación de esperma antes del tratamiento con RIBOMUSTIN®.

Extravasación

Una inyección extravasada se debe interrumpir inmediatamente. La aguja debe ser removida después de una corta aspiración. A continuación, el área de tejido afectada debe ser enfriada. El brazo debe ser elevado. Tratamientos adicionales, como el uso de corticosteroides, no producen un beneficio claro.

Otras neoplasias malignas

Existen reportes de tumores secundarios, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación con la terapia con bendamustina.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios clínicos, se ha observado un mayor riesgo de cánceres de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en pacientes tratados con terapias que contienen bendamustina. Se recomienda un examen periódico de la piel para todos los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Reactivación de hepatitis B

Ha ocurrido reactivación de hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus luego de que estos pacientes recibieran bendamustina clorhidrato. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o en un desenlace fatal. Los pacientes deben ser evaluados por infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato. Los portadores de VHB que requieran tratamiento con bendamustina clorhidrato deben ser monitoreados de cerca por signos y síntomas de activación de la infección por VHB a lo largo de la terapia, y durante varios meses luego de la finalización de la terapia. Ver “Reacciones adversas”.

INTERACCIONES

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

Cuando RIBOMUSTIN[®] se combina con agentes mielosupresores, el efecto sobre la médula ósea de RIBOMUSTIN[®] y/o de los medicamentos co-administrados puede potenciarse. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o deteriore la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de RIBOMUSTIN[®].

La combinación de RIBOMUSTIN[®] con ciclosporina o tacrolimus puede causar una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden disminuir la formación de anticuerpos tras una vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede conducir a un desenlace fatal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya estén inmunosuprimidos por la enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina involucra la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Por lo tanto, existe una interacción potencial con inhibidores del CYP1A2 (como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir, cimetidina).

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de RIBOMUSTIN[®] en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos, bendamustina fue letal para el embrión y el feto, teratogénica y genotóxica (ver “Información no clínica”). Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos antes, durante y un mes después de la terapia con RIBOMUSTIN[®]. No debe utilizarse RIBOMUSTIN[®] durante el embarazo, a menos que los beneficios superen los riesgos. La madre debe ser informada acerca del riesgo para el feto. Si el tratamiento con RIBOMUSTIN[®] es absolutamente necesario durante el embarazo, o si el embarazo ocurre durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para feto y monitoreada de cerca. Se debe considerar la posibilidad de pedir consejo genético.

Lactancia

Se desconoce si bendamustina se excreta en la leche materna, por lo tanto, RIBOMUSTIN® está contraindicado durante la lactancia (ver “Contraindicaciones”). Debe suspenderse la lactancia materna durante el tratamiento con RIBOMUSTIN®.

Fertilidad

Se aconseja a los hombres en tratamiento con bendamustina que no conciban hijos durante y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Antes del tratamiento, deberían pedir consejo sobre la conservación del espermatozoides, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible causada por la terapia con RIBOMUSTIN®.

EFFECTOS 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 notificado casos de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con RIBOMUSTIN® (ver “Reacciones adversas”). Se debe instruir a los pacientes que, si presentan estos síntomas, eviten realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

La tabla siguiente refleja los datos obtenidos en los estudios clínicos de bendamustina clorhidrato.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a <1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy rara < 1/10.000	<u>Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Infecciones e infestaciones	Infección NE*			Sepsis	Neumonía primaria atípica	
Neoplasia benigna, maligna		Síndrome de lisis tumoral				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia NE*, Trombocitopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia			Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad NE*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Choque anafiláctico	

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a <1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy rara < 1/10.000	<u>Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca, como palpitaciones, angina de pecho, fibrilación atrial	Derrame pericárdico		Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipotensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis				Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, Trastornos cutáneos NE*		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a <1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy rara < 1/10.000	<u>Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Insuficiencia multiorgánica	
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipopotasemia				

NE* = No especificado

Un pequeño número de casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica se han reportado en pacientes, algunos utilizando bendamustina en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab. Además, se han notificado algunos casos de reactivación de la hepatitis B resultando en insuficiencia hepática en pacientes tratados con bendamustina. También se ha reportado, en pacientes tratados con bendamustina pancitopenia, dolor de cabeza, mareos, infecciones oportunistas (por ejemplo, herpes zoster, citomegalovirus, neumonía pneumocystis jirovecii), insuficiencia de médula ósea, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, diabetes idiopática nefrológica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (terapia de combinación con rituximab) .

La relación CD4/CD8 puede estar disminuida. Se observó una reducción del recuento linfocitario. En pacientes inmunosuprimidos, el riesgo de infección (por ejemplo, con herpes zóster) puede estar aumentado.

Ha habido reportes aislados de necrosis tras una administración extravascular accidental, síndrome de lisis tumoral y anafilaxis.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda está aumentado en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de discontinuada la quimioterapia.

SOBREDOSIS

Tras la administración de una perfusión de 30 minutos de bendamustina una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Ocurrieron eventos cardíacos de CTC grado 2 compatibles con cambios isquémicos en el ECG, que fueron considerados limitantes de la dosis.

En un estudio posterior, con infusiones de 30 minutos de bendamustina los días 1 y 2 cada 3 semanas, se observó una DMT de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta, la toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis.

Contraindicaciones

No existe un antídoto específico. Como contramedidas efectivas para controlar los efectos hematológicos adversos, puede practicarse un trasplante de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados), o administrar factores de crecimiento hematológicos.

Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en una pequeña medida.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AA09.

Bendamustina es un agente antitumoral alquilante, con una actividad exclusiva, que contiene un anillo benzimidazol purínico. El efecto antineoplásico y citocida de la bendamustina está basado, fundamentalmente, en un entrecruzamiento de las cadenas simples y dobles del ADN mediante alquilación. En consecuencia, las funciones de la matriz de ADN y la síntesis y reparación del mismo resultan afectadas. Bendamustina es activa frente a células inactivas y células en división.

El mecanismo de acción exacto de la bendamustina sigue siendo desconocido.

El efecto antitumoral de la bendamustina clorhidrato se ha demostrado en varios estudios *in vitro*, en diferentes líneas celulares tumorales humanas (cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y microcítico, carcinoma de ovario y diversas leucemias) e *in vivo*, en diferentes modelos tumorales experimentales con tumores de ratón, rata y origen humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y cáncer de pulmón microcítico).

Bendamustina clorhidrato mostró un perfil de actividad, en líneas celulares tumorales humanas, diferente al de otros agentes alquilantes. El principio activo tuvo una resistencia cruzada nula o muy baja, en líneas celulares tumorales humanas, con diferentes mecanismos de resistencia debido, al menos en parte, a una interacción con el ADN comparativamente persistente. Asimismo, en estudios clínicos se demostró que no hay resistencia cruzada completa entre bendamustina y antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. No obstante, la cifra de pacientes evaluados es pequeña.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación para su uso en la leucemia linfocítica crónica está respaldada por un único estudio abierto, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado fueron incluidos 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio de Binet B o C no tratados previamente y que precisaban terapia. La terapia de primera línea con 100 mg/m² i.v. de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2 (BEN) se comparó con el tratamiento con 0,8 mg/kg de clorambucilo los días 1 y 15 (CLB), durante 6 ciclos en ambos grupos. Los pacientes recibieron alopurinol para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes tratados con BEN tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada que los pacientes en tratamiento con CLB (21,5 vs. 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de duración de la remisión fue 19 meses con el tratamiento con BEN y 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de seguridad en ambos grupos de tratamiento no reveló reacciones adversas inesperadas por su naturaleza o frecuencia. La dosis de BEN se redujo en el 34% de los

pacientes. El tratamiento con BEN se discontinuó en 3,9% de los pacientes, debido a reacciones alérgicas.

Linfoma no Hodgkin indolente

La indicación para linfoma no Hodgkin indolente está basada en dos estudios de fase II no controlados.

En el estudio fundamental, prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B refractario al tratamiento con rituximab, en monoterapia o en terapia de combinación, fueron tratados con BEN como agente único. Los pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos previos de quimioterapia o terapia biológica. La mediana de ciclos previos conteniendo rituximab fue de 2. Los pacientes no mostraron respuesta ni progresión en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La dosis de BEN fue de 120 mg/m² i.v. en los días 1 y 2, con un plan de 6 ciclos como mínimo. La duración del tratamiento dependió de la respuesta (6 ciclos planeados). La tasa de respuesta global fue del 75% incluido un 17% de respuestas completas (RC y RCnc) y un 58% de respuestas parciales, según la valoración de un comité de revisión independiente. La mediana de duración de la remisión fue de 40 semanas. En general, BEN fue bien tolerado con esta dosis y esta pauta de administración.

La indicación también está apoyada por otro estudio abierto, prospectivo y multicéntrico incluyendo 77 pacientes. La población de pacientes fue más heterogénea e incluyó: linfoma no Hodgkin de células B indolente o transformado y refractario a rituximab en monoterapia o en terapia de combinación. Los pacientes no mostraron respuesta ni progresión en 6 meses, o presentaron una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos previos de quimioterapia o terapia biológica. La mediana de ciclos previos conteniendo rituximab fue de 2. La tasa de respuesta global fue del 76%, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 [IC del 95%: 22,1-43,1] semanas).

Se investigó la combinación de bendamustina con rituximab (BR) en un estudio titulado “Estudio fase II multicéntrico para investigar la seguridad y actividad de SDX-105 (Bendamustina) en combinación con rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) indolente o de células del manto recidivante”. Los pacientes recibieron una dosis de 375 mg/m² de rituximab, 7 días antes del primer ciclo de 28 días de bendamustina y rituximab. Posteriormente, rituximab se administró el primer día del ciclo, en dosis únicas de 375 mg/m², seguido de bendamustina en una dosis de 90 mg/m² diarios, en el segundo y tercer día del ciclo. Se planearon cuatro ciclos de 28 días. Sesenta y siete pacientes fueron incluidos en el estudio y 66 recibieron, al menos, una dosis de bendamustina y rituximab. Los resultados de este estudio indican que la terapia de combinación de bendamustina y rituximab es un tratamiento eficaz para pacientes con LNH indolente o de células del manto recidivante, que produce una tasa de respuesta global del 92% y una tasa de RC del 41%. Las respuestas obtenidas fueron duraderas, con una mediana de duración de 91 semanas y una mediana de supervivencia libre de progresión de 100 semanas. También se observó un elevado porcentaje de respuesta duradera, tanto en los pacientes previamente tratados con rituximab, como en los refractarios al último tratamiento alquilante.

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III). La terapia de primera línea con bendamustina clorhidrato en combinación con prednisona (BP) se comparó con un tratamiento con melfalán y prednisona (MP). Ni la elegibilidad para el trasplante ni la presencia de comorbilidades específicas fueron consideradas para la inclusión

en el ensayo. Las dosis fueron 150 mg/m² i.v. de bendamustina clorhidrato en los días 1 y 2, ó 15 mg/m² i.v. de melfalán en el día 1, ambos en combinación con prednisona. La duración del tratamiento dependió de la respuesta y en promedio fue de 6,8 ciclos en el grupo BP y de 8,7 en el grupo MP.

La mediana de supervivencia libre de progresión de los pacientes en tratamiento con BP es más prolongada que la de los pacientes tratados con MP (15 [IC del 95%: 12-21] frente a 12 [IC del 95%: 10-14] meses) (p = 0,0566). La mediana del tiempo hasta el fracaso terapéutico es 14 meses con el tratamiento con BP y 9 meses con MP. La duración de la remisión es de 18 meses con el tratamiento con BP y de 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global no difiere significativamente (35 meses con BP versus 33 meses con MP). En ambos grupos de tratamiento, la tolerabilidad fue acorde al perfil de seguridad conocido de los respectivos medicamentos, con un número significativamente mayor de reducciones de dosis en el grupo BP.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ luego de 30 min de una perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie a 12 sujetos fue 28,2 minutos. Después de una perfusión i.v. de 30 min, el volumen de distribución central fue de 19,3 l. En condiciones de estado estacionario después de la inyección i.v. en bolo, 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 aclaramiento de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxibendamustina. En la formación de N-desmetilbendamustina y gamma-hidroxibendamustina, a través del metabolismo hepático, participa la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Otra vía metabólica importante de bendamustina es la conjugación con el glutatión.

In vitro, bendamustina no inhibe el CYP 1A2, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

Tras una perfusión i.v. de 30 min. de 120 mg/m² de área de superficie corporal a 12 sujetos, el aclaramiento total medio fue de 639,4 ml/minuto. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se recuperó en orina, dentro de 24 horas. Las cantidades excretadas en orina fueron, por orden, monohidroxibendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. Los metabolitos que son principalmente polares, se eliminan en la bilis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con infestación tumoral hepática del 30-70% e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), el comportamiento farmacocinético no varió. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normales, en relación a C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina están inversamente correlacionados con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

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

hepática y renal normales, en relación a la C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y aclaramiento.

Sujetos de edad avanzada

Se incluyeron sujetos de hasta 84 años de edad en estudios farmacocinéticos. Una mayor edad no influencia la farmacocinética de bendamustina.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero si en animales expuestos a niveles similares a los niveles de exposición clínica y con una posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

Los estudios histológicos realizados en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia del tracto gastrointestinal. Los estudios de microscopía mostraron grandes cambios en el tejido linfático, indicativos de inmunosupresión y cambios en los túbulos de riñón y testículos, así como atrofia y cambios necróticos en el epitelio prostático.

Los estudios en animales indicaron que bendamustina es embriotóxica y teratogénica.

Bendamustina induce aberraciones cromosómicas y es mutagénica, tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo en ratones hembra, bendamustina fue carcinogénica.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección “Instrucciones de uso y manipulación” e “Instrucciones para la eliminación”.

PERIODO DE VALIDEZ

Observe la fecha de vencimiento del envase exterior.

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

El concentrado reconstituido debe ser diluido inmediatamente con una solución de cloruro sódico al 0,9%.

Solución para perfusión

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

Desde el punto de vista microbiológico, la solución se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el usuario será el responsable de los tiempos de conservación durante el uso y de las condiciones previas al uso.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar RIBOMUSTIN® a no más de 30 °C en el envase original.

Para consultar las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido, ver la sección “Periodo de validez”.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIONES

RIBOMUSTIN[®] se provee en viales de vidrio marrón de tipo I de 26 ml o 60 ml con tapón de goma y precinto desechable de aluminio.

Los viales de 26 ml contienen 25 mg de bendamustina clorhidrato y se proveen en envases de 1 vial.

Los viales de 60 ml contienen 100 mg de bendamustina clorhidrato y se proveen en envases de 1 vial.

Es posible que no todos los tamaños de envases se comercialicen.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Al manipular RIBOMUSTIN[®], debe evitarse la inhalación y el contacto con la piel o las membranas mucosas (¡Usar guantes y prendas protectoras!). Las partes del cuerpo que se hayan contaminado se lavarán cuidadosamente con agua y jabón, los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de trabajo de seguridad especiales (de flujo laminar) con una lámina de aluminio desechable absorbente e impermeable a los líquidos. Las trabajadoras embarazadas no deberían manipular citostáticos. El polvo para el concentrado para la solución para perfusión se debe reconstituir con agua para inyección, diluir con una solución para inyección de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) y luego administrar mediante perfusión intravenosa. Se usará una técnica aséptica.

1. *Reconstitución*

Reconstituir el vial de RIBOMUSTIN[®] de 25 mg de bendamustina clorhidrato en 10 ml de agua para inyección agitándolo.

Reconstituir el vial de RIBOMUSTIN[®] de 100 mg de bendamustina clorhidrato en 40 ml de agua para inyección agitándolo.

El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de bendamustina clorhidrato por ml y su aspecto es el de una solución límpida e incolora.

2. *Dilución*

Una vez obtenida una solución límpida (normalmente tras 5-10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de RIBOMUSTIN[®] en una solución de NaCl al 0,9% hasta alcanzar un volumen final de unos 500 ml.

RIBOMUSTIN[®] se debe diluir en una solución de NaCl al 0,9% y no con otras soluciones inyectables.

3. *Administración*

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

Los viales son para un solo uso.

INSTRUCCIONES PARA LA ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todo el material residual se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fabricado por Oncotec Pharma Produktion GMBH, Alemania. Acondicionado por Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, Bélgica.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta simple.

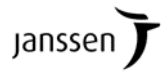
Registro I.S.P N°: F-19846 (25 mg); F-19832 (100 mg)

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com



FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Basado en ROW junio 2022.

©Janssen 2023