

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 bendamustina clorhidrato 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 [IC95% 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.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La semivida de eliminación t1/2B en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos. Después de 30 minutos de perfusión i.v., el volumen de distribución central fue de 19,3 l. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus i.v. fue de 15,8 a 20,5 litros. Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Biotransformación

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxibendamustina.

En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP)1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatón.

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

Eliminación

El aclaramiento total medio en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30 %-70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la Cmáx, la tmáx, el AUC, la t1/2B, 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 Cmáx, la tmáx, el AUC, la t1/2B, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático. En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina es embriotóxica y teratógena. Bendamustina induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto in vivo como in vitro. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina ha sido cancerígena.

CONSERVACIÓN

Mantener en el envase original para proteger de la luz, a temperatura no mayor de 30 °C.

Luego de la reconstitución y dilución, la solución puede ser conservada durante 3,5 horas a 25°C y 60% humedad relativa y durante 2 días entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión.

 Prospecto: información para el paciente
 BENDEL
 BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
 Inyectable liofilizado 25 mg y 100 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

-Conservé este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
-Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
-Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
-Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

- Qué es Bendel y para qué se utiliza
- Qué necesita saber antes de empezar a usar Bendel
- Cómo usar Bendel
- Posibles efectos adversos
- Conservación de Bendel
- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bendel y para qué se utiliza

Bendel es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).

Bendel se utiliza solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- leucemia linfocítica crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- linfomas no-Hodgkin, que no han respondido, o han respondido solo durante un periodo de tiempo corto, tras su tratamiento previo con rituximab
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuadas dosis altas de quimioterapia y un autotrasplante de células progenitoras o tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bendel

No use Bendel

- si es alérgico a la bendamustina clorhidrato o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- durante la lactancia, si necesita tratamiento con Bendel durante la lactancia, deberá suspenderla (ver sección Advertencias y precauciones sobre la lactancia);
- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- si tiene coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas de hígado o sangre (ictericia);
- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre;
- si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento;
- si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucocitopenia);
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Bendel

- en caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con Bendel, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- en caso de infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- En cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico de inmediato si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, dificultades cognitivas, dificultad para andar o pérdida de visión. Estos síntomas pueden deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede resultar mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).
- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con Bendel. Las reacciones cutáneas pueden incrementar en intensidad.
- Contacte con su médico si detecta cualquier cambio sospechoso en la piel, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer de piel (cáncer de piel no melanoma).
- en caso de erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/o otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente

una sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Bendel. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Uso de Bendel con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Si se utiliza Bendel en combinación con medicamentos que inhiben la formación de sangre en la médula ósea, se puede intensificar el efecto sobre la médula.

Si se utiliza Bendel en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, se puede intensificar este efecto.

Los citostáticos pueden reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos. Además, los citostáticos aumentan el riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Bendel puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere claramente necesario. Si recibe éste tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para su hijo. Se recomienda la consulta genética.

Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con Bendel. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Bendel, deberá informar inmediatamente a su médico y buscar consejo genético.

Lactancia

Bendel no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con Bendel durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Fertilidad

Se recomienda a los varones tratados con Bendel que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes. Antes de empezar el tratamiento debe asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque cabe la posibilidad de que le produzca una esterilidad permanente.

Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con Bendel y hasta 6 meses después del mismo. Existe el riesgo de que el tratamiento con Bendel produzca esterilidad; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Bendel tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

3. Cómo usar Bendel

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicameto indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Bendel se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos. No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) y/o de plaquetas es inferior a los niveles determinados. Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfocítica crónica

Bendel 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas y hasta 6 veces.	

Linfomas no-Hodgkin

Bendel 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Este ciclo se repetirá al cabo de 3 semanas al menos 6 veces.	

Mieloma múltiple

Bendel 120-150 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Prednisona 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calculacon el peso y la talla) por vía intravenosa por vía oral	Los días 1 a 4
Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.	

El tratamiento finalizará si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) y/o la de plaquetas cae por debajo de los niveles determinados. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y plaquetas haya aumentado.

Insuficiencia renal o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado (reducción inicial de un 30% en caso de deterioro moderado del hígado, en caso de buena tolerancia su médico puede considerar volver a la dosis normal).

No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función del riñón. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

Bendel sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de Bendel y tomará las precauciones necesarias.

Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con Bendel. La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Si le preocupa algo o tiene alguna duda sobre el tratamiento con Bendel, hable con su médico o con su enfermero/a.

Si olvidó usar Bendel

Si olvida una dosis de Bendel, normalmente su médico proseguirá con la pauta posológica normal.

Si interrumpe el tratamiento con Bendel

Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bendel puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los resultados enumerados a continuación se pueden encontrar después de las pruebas realizadas por su médico.

Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones, en función de la frecuencia:

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida	no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles

En casos muy raros se ha observado degradación tisular (necrosis) tras la extravasación de Bendel en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravasculr). Si se extravasa el producto fuera de un vaso, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel. El efecto adverso limitante de la dosis de Bendel es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea puede conducir a una reducción de los recuentos de células sanguíneas, lo que a su vez puede conducir a un mayor riesgo de infección, anemia o un mayor riesgo de sangrado.

Muy frecuentes:

·Reducción de la cifra de glóbulos blancos (células que combaten enfermedades en su sangre)
·Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno por todo el cuerpo)
· Reducción de la cifra de plaquetas (células sanguíneas incoloras que ayudan a la coagulación sanguínea)
· Infecciones
· Náuseas
· Vómitos
· Inflamación de las mucosas
· Dolor de cabeza
· Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto de desecho químico que es producido por su músculo)
·Aumento de la concentración sanguínea de urea (un producto de desecho

químico)

· Fiebre

· Fatiga

Frecuentes:

· Sangrado (hemorragia)
· Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
· Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
· Reducción de la cifra de neutrófilos (un tipo común de glóbulos blancos necesarios para combatir infecciones)
· Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
· Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT (puede indicar inflamación o daño de las células del hígado)
· Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima sintetizada principalmente en el hígado y los huesos)
· Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia producida durante la descomposición normal de los glóbulos rojos)
· Bajada del nivel de potasio sanguíneo (nutriente necesario para la función de las células nerviosas y musculares, incluidas las del corazón)
· Alteración de la función (disfunción) cardíaca
· Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
· Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)
· Alteración de la función pulmonar
· Diarrea
· Estreñimiento
· Úlceras en la boca (estomatitis)
· Pérdida de apetito
· Caída del cabello
· Alteraciones cutáneas
· Ausencia del periodo (amenorrea)
· Dolor
· Insomnio
· Escalofríos
· Deshidratación
· Mareo
· Erupción pruriginosa (urticaria)

Poco frecuentes:

· Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)
· Producción ineficaz de todas las células de la sangre en la médula ósea (material esponjoso dentro de los huesos donde se generan las células sanguíneas)
· Leucemia aguda
· Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
· Insuficiencia cardíaca

Raros:

· Infección de la sangre (sepsis)
· Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
· Disminución de la función de la médula ósea, lo cual puede hacer que se encuentre mal o aparecer en sus análisis de sangre
· Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
· Somnolencia
· Pérdida de voz (afonía)
· Insuficiencia circulatoria aguda (fallo de la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con incapacidad para mantener el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)
· Enrojecimiento de la piel (eritema)
· Inflamación de la piel (dermatitis)
· Picor (prurito)
· Erupción cutánea (exantema maculoso)
· Sudación excesiva (hiperhidrosis)
· Muy raros: Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
· Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
· Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
· Alteración del sentido del gusto
· Alteración de la sensibilidad (parestias)
· Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
· Condición grave que provoca el bloqueo de receptores específicos en el sistema nervioso
· Trastornos del sistema nervioso
· Falta de coordinación (ataxia)
· Inflamación del cerebro (encefalitis)
· Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
· Inflamación de las venas (flebitis)
· Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
· Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)
· Hemorragia gástrica o intestinal
· Infertilidad
· Fallo multiorgánico

Frecuencia no conocida:

· Insuficiencia hepática
· Fallo renal
· Latidos del corazón irregulares y a menudo rápidos (fibrilación auricular)
· Erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/u otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre
· Exantema medicamentoso en terapia combinada con rituximab
· Neumonitis
· Sangrado de los pulmones

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con Bendel. No se pudo determinar una clara relación con Bendel.

Consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida): Erupciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. Estos pueden aparecer como máculas rojizas de apariencia similar a una diana, o manchas circulares que a menudo presentan ampollas centrales en el torso, descamación de piel, úlceras de boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden estar precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Erupción diseminada, alta temperatura corporal, nódulos linfáticos dilatados y la implicación de otros órganos corporales (reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bendel

El principio activo es bendamustina clorhidrato.

1 vial contiene 25 mg de bendamustina clorhidrato.

1 vial contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato.

El otro componente es manitol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (11) 4962-6666/2247 Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel: (11) 4941-6191/6012 Hospital Dr. Juan A Fernández: Tel: (11) 4801-5555 Hospital Alejandro Posadas: Tel: (11) 4654-6648/4658-7777

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT” http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

CONSERVACIÓN

Mantener en el envase original para proteger de la luz, a temperatura no mayor de 30 °C.

PRESENTACIONES

Frasco ampolla 25 mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un 1 frasco ampolla.
 Frasco ampolla 100 mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 56.973

LABORATORIO KEMEX S.A.
NAZARRE 3446/54 (C1417DXH) – C.A.B.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA
Dirección Técnica: Dra. Natalia C. Alonso – Farmacéutica
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”
Fecha de última revisión: Febrero 2022