BENDEL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
Inyectable liofilizado 25 mg y 100 mg

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Bendel Inyectable liofilizado 25 mg
Cada frasco-ampolla contiene:
Bendamustina clorhidrato.....25 mg
Manitol.....42,5 mg

Bendel Inyectable liofilizado 100 mg
Cada frasco-ampolla contiene:
Bendamustina clorhidrato.....100 mg
Manitol.....170 mg

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, alquilantes, código ATC: L01AA0

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología
Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica
Bendamustina clorhidrato 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas hasta 6 veces.
Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab
Bendamustina clorhidrato 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas por lo menos 6 veces.
Mieloma múltiple
Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas por lo menos 3 veces.
Insuficiencia hepática
Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).
Insuficiencia renal
Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina >10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.
Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bendamustina clorhidrato en niños. Los datos disponibles actualmente no son suficientes para hacer una recomendación posológica.
Pacientes de edad avanzada
No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Para perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.
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 un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia.

No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/µl o si la de plaquetas es <75.000/µl. El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es < 3.000/µl o si la de plaquetas es <75.000/µl. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea > 4.000/µl y la de plaquetas sea > 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.
Si se produce toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (Common Toxicity Criteria) observados en el ciclo precedente. En caso de toxicidad de grado 3 de los CTC, se recomienda reducir la dosis un 50 %. En caso de toxicidad de grado 4 de los CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento.
Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
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 la 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.

Advertencias y precauciones.
Mielosupresión
Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (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 las cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/µl o recuento de plaquetas > 100.000/µl.

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 citomegalovirus (CMV). Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos con resultado de muerte, tras el uso de bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/µl) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células Tcolaboradoras) (< 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 una disminución del recuento de células T CD4 positivas (< 200/µl) se debe considerar una profilaxis para la 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 interrupción de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).
Tenga en cuenta la LMP en el diagnóstico diferencial en el caso de pacientes que presenten signos o síntomas nuevos neurológicos, cognitivos o conductuales, o un empeoramiento de estos. Si se sospecha que puede tratarse de LMP, deberán realizarse las evaluaciones de diagnóstico adecuadas y se interrumpirá el tratamiento hasta haber excluido la LMP.

Reactivación de la hepatitis B
Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina clorhidrato deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Reacciones cutáneas
Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) y reacción por drogas con eosinofília y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y de que deben buscar atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. 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 bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entra las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Trastornos cardíacos
Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG. Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

Náuseas, vómitos
Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

Síndrome de lisis tumoral
En pacientes de ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar medidas preventivas como mantener una adecuada hidratación, vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa). Se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Anafilaxia
Las reacciones a la perfusión de bendamustina clorhidrato han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión.

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

Cáncer de piel no melanoma
En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Anticoncepción
Bendamustina clorhidrato 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 bendamustina clorhidrato, 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacción in vivo.
Cuando se combina Bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto 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 bendamustina.
La combinación 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.
Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.
Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Al manipular Bendamustina se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (usar 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
Reconstituya cada vial de Bendel con 25 mg de bendamustina clorhidrato en 10 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo;
Reconstituya cada vial de Bendel con 100 mg de bendamustina clorhidrato en 40 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo;
El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de bendamustina clorhidrato por ml y es una solución clara e incolora.
2. Dilución
Nada más obtener una solución clara (habitualmente después de 5 a 10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Bendel en solución de NaCl al 0,9 %, para conseguir un volumen final de 500 ml aproximadamente.
Bendel debe diluirse en solución de NaCl al 0,9 % y no con ninguna otra solución inyectable.
3. Administración
La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.
Los viales son para un solo uso.
Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No hay datos suficientes sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina clorhidrato resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica. 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 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.
Fertilidad
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con bendamustina.
Se aconseja a los varones tratados con 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 bendamustina, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.
Lactancia
No se conoce si bendamustina pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con bendamustina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de bendamustina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se ha comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con bendamustina. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas más frecuentes con bendamustina clorhidrato son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).
La siguiente tabla presenta los datos obtenidos con bendamustina clorhidrato.

Infecciones o infestaciones:
Muy frecuentes (≥1/10): Infección sin especificar que incluye infecciones oportunistas (p.ej. Herpes zoster. citomegalovirus, hepatitisB).
Poco frecuentes (≥1/1000<1/100): Neumonia por Pneumocystisjirovencii.
Raras (≥1/10000<1/1000): Sepsis
Muy Raras (<1/10000): Neumonia atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Síndrome de lisis tumoral
Poco frecuentes (≥1/1000<1/100): Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.
Trastornos de la sangre y del sistema linfácito:
Muy frecuentes (≥1/10): Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopénia.
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Hemorragia, anemia, neutropenia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfácito:
Poco frecuentes (≥1/1000<1/100): Pancitopenia
Raras (≥1/10000<1/1000): Insuficiencia de médula ósea.
Muy Raras (<1/10000): Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Hipersensibilidad sin especificar.
Raras (≥1/10000<1/1000): Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Muy Raras (<1/10000): Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes (≥1/10): Cefalea
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Insomnio, Mareo
Raras (≥1/10000<1/1000): Somnolencia, afonia
Muy Raras (<1/10000): Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalítis
Trastosnos cardíacos:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia
Poco frecuentes (≥1/1000<1/100): Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
Muy Raras (<1/10000): Taquicardia
Frecuencia no conocida: Fibrilación auricular
Trastornos vasculares:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Hipotensión, Hipertensión
Raras (≥1/10000<1/1000): Insuficiencia circulatoria aguda
Muy Raras (<1/10000): Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Disfunción pulmonar
Muy Raras (<1/10000): Fibrosis pulmonar
Frecuencia no conocida: Neumonitis, Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointertinales:
Muy frecuentes (≥1/10): Náuseas, vómitos
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Diarrea, estreñimiento, estomatítis
Muy Raras (<1/10000): Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria
Raras (≥1/10000<1/1000): Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis
Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET), Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastosnos del aparato reproductor y de la mama:
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Amenorrea
Muy Raras (<1/10000): Infertilidad
Trastosnos hepatobiliares:
Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes (≥1/10): Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia
Muy Raras (<1/10000): Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias:
Muy frecuentes (≥1/10): Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea
Frecuentes (≥1/100,<1/10): Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia.
Trastornos renales y urinarios:
Frecuencia no conocida: Fallo renal.

(*=terapia combinada con rituximab)

Descripción de determinadas reacciones adversas
Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de lisis tumoral y anafilaxia.
El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda es mayor en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo la bendamustina). La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que haya interrumpido la quimioterapia.

Sobredosis
Tras la aplicación de una perfusión de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m².
Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.
En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardiaca no limitó la dosis.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Bendamustina clorhidrato en un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina clorhidrato se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN.
El efecto antitumoral de bendamustina clorhidrato se ha demostrado en diversos estudios in vitro en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e in vivo en diferentes modelos experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).
Se ha demostrado que bendamustina clorhidrato tiene un perfil de actividad en líneas celulares de tumores humanos distinto al de otros agentes alquilantes. El principio activo presentó una resistencia cruzada nula o muy escasa en líneas celulares de tumores humanos con diferentes mecanismos de resistencia, debido en parte una interacción con el ADN comparativamente persistente. También se ha demostrado en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa entre bendamustina y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.
Leucemia linfocítica crónica
La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato 100 mg/m² i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar.
La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, p < 0,0001 en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB (p< 0,0001). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento.
Se redujo la dosis de BEN en el 34 % de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,9 % de los pacientes
tratados con BEN por reacciones alérgicas.

Linfomas no-Hodgkin indolentes
La indicación en linfoma no-Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II.

En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma noHodgkin 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/m² i.v. los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de las respuestas (6 ciclos planificados). La tasa de respuestas globales fue del 75 %, con un 17 % de respuestas completas (RC y RCnc) y un 58 % de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente.
La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado
administrado en esta dosis y con esta pauta.
La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó 77 pacientes. La población del estudio era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma noHodgkin 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 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 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 t1/2ß 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 activo 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 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/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 t1/2ß, 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 Cmáx, la tmáx, el AUC, la t1/2ß, 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.
-Conserve 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
1. Qué es Bendel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bendel
3. Cómo usar Bendel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bendel
6. 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 cardiaco, 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 medicamento 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 o 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 (extravascular). 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) cardiaca
· Alteración del ritmo cardiaco (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 cardiaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
· Insuficiencia cardiaca

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 cardiaco 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 (parestesias)
· 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 cardiaca (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" htpp://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

05249.01

kemex laboratorio