

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO
según Disposición. 5904/96**

***ERITIB®*
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

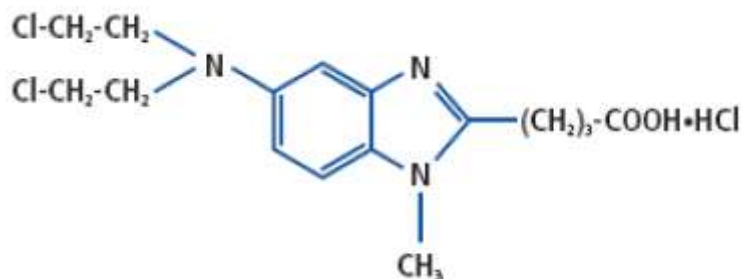
Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa
25 mg y 100 mg
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

FÓRMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de Eriotib® de	25 mg	100 mg
Contiene:		
Clorhidrato de Bendamustina	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

Fórmula estructural de Clorhidrato de Bendamustina



Nombre químico:

1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-,
monohydrochloride.

Fórmula molecular

C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂.HCl

Peso molecular: 394.7

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES Y USO

Bendamustina inyectable es una droga alquilante indicada para el tratamiento de pacientes con:

Leucemia linfocítica crónica (LLC). No se ha establecido una eficacia relativa respecto a las terapias de primera línea que no sea otra que el clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin indolente de células B (LNH) que ha progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o regímenes que contengan rituximab.

Terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**-Mecanismo de acción**

Bendamustina es un derivado de la mecloretamina bifuncional que contiene un anillo benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con partes nucleofílicas ricas en electrones dando como resultado uniones cruzadas de ADN. El enlace bifuncional covalente puede llevar a la muerte celular a través de varios caminos. La Bendamustina es activa en contra de las células que se dividen y en contra las inactivas. El mecanismo exacto de acción de Bendamustina permanece desconocido.

-Farmacocinética**Absorción**

Luego de una dosis única IV de clorhidrato de Bendamustina, la C_{max} ocurre típicamente al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

Distribución

In vitro, el enlace de Bendamustina a las proteínas plasmáticas humanas varió entre 94-96% y fue independiente de la concentración de 1-50 µg/ml. La información sugiere que no es probable que Bendamustina se desplace o sea desplazada por drogas que se unen altamente a las proteínas. La sangre en proporciones de concentración plasmática en sangre humana varió de 0.84 a 0.86 sobre una variación de concentración de 10 a 100 µg/ml lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos humanos. En humanos, el volumen de distribución en estado estable (V_{ee}) fue de aproximadamente 25 L.

Metabolismo

La información *in vitro* indica que la Bendamustina es principalmente metabolizada a través de hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Los estudios *in vitro* indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través de CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en el plasma son 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

Los estudios *in vitro* que usan microsomas de hígado humano indican que la Bendamustina no inhibe CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5. La Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en humanos. Los estudios preclínicos con Bendamustina radiomarcada demostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó por excreción principalmente en heces.

El clearance de Bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis única de 120 mg/m² de Bendamustina IV durante 1 hora el intermediario t_{1/2} del compuesto madre es aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente t_{1/2} de M3 y M4 son aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente.

Se espera una escasa o ninguna acumulación plasmática para la Bendamustina administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no hubo un efecto significativo de la insuficiencia renal (Cl Cr 40-80 mL/min, N=31) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no se ha estudiado en pacientes con Cl Cr < 40 mL/min.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, la Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con Cl Cr < 40 mL/min.

Insuficiencia hepática

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no hubo un efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN (Límite Superior Normal), AST ≥ LSN a 2,5 × LSN y/o ALP ≥ LSN a 5,0 × LSN, N=26) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10 × LSN y bilirrubina total 1,5-3 × LSN) o severa (bilirrubina total > 3 × LSN).

Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición a Bendamustina (medido por AUC y C_{max}) en pacientes de edades entre 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C_{max}) no fue significativamente diferente entre los pacientes menores que o mayores de 65 años de edad.

Efecto del género

La farmacocinética de la Bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina no se ha establecido. Basado en una comparación de un estudio cruzado, los sujetos japoneses (n=6) tuvieron en exposiciones promedio que fueron 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia sobre la seguridad y eficacia de Bendamustina en sujetos japoneses no se ha establecido.

-Farmacocinética/Farmacodinamia

Basado en análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de datos de pacientes con LNH, se observó una correlación entre náuseas y C_{max} de Bendamustina.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**Instrucciones de dosificación para LLC**

Dosis recomendada: La dosis recomendada es 100 mg/m² administrada en forma intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia para LLC:

La administración de Bendamustina se debe retrasar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica $\geq$ grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado a $\leq$ grado 1 y/o los recuentos hematológicos se han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], Bendamustina puede ser reiniciado según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis por toxicidad hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor recurre, reducir la dosis a 25 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor clínicamente significativa reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Se puede considerar la administración escalonada de la dosis nuevamente en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante.

Instrucciones de dosificación para LNH

Dosis recomendada: La dosis recomendada es 120 mg/m² administrados de manera intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por hasta 8 ciclos.

Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia por LNH:

La administración de Bendamustina se debe postergar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa $\geq$ grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a $\leq$ grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], se puede reiniciar Bendamustina según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 4 recurre, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor recurre, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Instrucciones de dosificación para Mieloma Múltiple

Clorhidrato de Bendamustina 120 - 150 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; 60 mg/m² de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas.

Reconstitución/preparación para administración intravenosa

- Reconstituir asépticamente cada vial de ERIOTIB® 25 mg con 5 mL de **Agua Estéril para Inyección** y el vial de 100 mg con 20 mL de **Agua Estéril para Inyección**. Agitar bien para que se forme una solución clara, de incolora a amarillo pálido con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/mL. El polvo liofilizado se debe disolver por completo en 5 minutos. Si se observan partículas extrañas, el producto reconstituido no se debe utilizar.
- Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basado en una concentración de 5 mg/mL) y transferir de inmediato a una bolsa de infusión de 500 mL de Solución de Cloruro de Sodio 0,9% (salina normal). Como alternativa a la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% (salina normal), se puede tener en cuenta una bolsa de infusión de 500 ml de Dextrosa 2,5 % / solución de Cloruro de Sodio 0,45%. La concentración final de clorhidrato de bendamustina en la bolsa de infusión debe estar dentro de los 0,2 – 0,6 mg/mL.
- La solución reconstituida se debe transferir a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferir, mezclar completamente los contenidos de la bolsa de infusión. El preparado debe ser una solución clara e incolora a levemente amarilla.
- Usar Agua Estéril para Inyección para la reconstitución y luego Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.
- Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas extrañas y decoloración previa a la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Se debe desechar toda porción sin utilizar de acuerdo con los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

Estabilidad del preparado

Bendamustina no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla se debe preparar tan pronto como sea posible al momento de la administración al paciente.

Una vez diluida con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o con Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerado a (2-8° C), o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30° C) y luz ambiente. Se debe completar la administración de Bendamustina dentro de este período.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por Ej., reacciones de anafilaxia y anafilactoides) a bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Mielosupresión**

Los pacientes tratados con Bendamustina son más propensos a experimentar mielosupresión. En los dos estudios LNH, 98% de los pacientes tuvieron mielosupresión grado 3-4 (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

con la mielosupresión; cada uno debido a sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En el caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, monitorear leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb), y neutrófilos de cerca. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos se monitorearon cada semana inicialmente. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Los nadires hematológicos pueden requerir demoras en la dosificación si no se ha producido la recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Previo a la iniciación del siguiente ciclo de terapia, el RNA debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster VVZ) y citomegalovirus (CMV).

El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar **Linfocitopenia prolongada** ($\leq 600/\mu l$) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) ($< 200/\mu l$) 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 ($< 200/\mu l$) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitoreados 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).

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 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 a la infusión y anafilaxia.

Las reacciones a la infusión de Bendamustina se han producido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y reacciones cutáneas. En raras instancias la anafilaxia severa y reacciones anafilactoides han ocurrido, particularmente en el segundo y ciclos subsiguientes de la terapia. Monitorear clínicamente y discontinuar la droga por reacciones severas. Se debe preguntar a los pacientes acerca de síntomas sugerentes de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes

que han experimentado reacciones de tipos alérgicas de grado 3 o peores no volvieron a ser expuestos. Se deberían considerar medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en ciclos subsecuentes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2. Se debe considerar la discontinuidad en pacientes con reacciones a la infusión grado 3 ó 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha registrado el Síndrome de Lisis Tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. El comienzo tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, sin intervención, puede conducir a la falla renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener adecuadamente el estado de volumen y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, particularmente los niveles de potasio y ácido úrico. También se ha utilizado el alopurinol durante el inicio de la terapia con Bendamustina. De todos modos, existe un aumento del riesgo de toxicidad severa de la piel cuando Bendamustina y alopurinol se administran concomitantemente.

Reacciones de la piel

Se ha registrado un número de reacciones de la piel en ensayos clínicos y en informes de seguridad post-marketing. Estos eventos han incluido erupción, reacciones tóxicas de piel y exantema bulloso. Algunos eventos se produjeron cuando se administró Bendamustina en combinación con otros agentes anti cáncer, de manera tal que la relación precisa con Bendamustina es incierta.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se ha registrado NET por rituximab. Se han registrado casos de Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y NET, algunos fatales, cuando se administró Bendamustina concomitantemente con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

En donde se producen reacciones de la piel, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad con el posterior tratamiento. Por esto, se debe monitorear de cerca a los pacientes con reacciones severas en la piel. Si las reacciones de la piel son severas o progresivas, se debe detener o discontinuar Bendamustina.

Otras enfermedades malignas

Existen informes de enfermedades pre-malignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que se han tratado con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia con Bendamustina no se ha determinado.

Uso en el embarazo

Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las dosis simples intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causaron un aumento en las resorpciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y disminución en el peso corporal fetal.

Otros: se ha informado aumento de la mortalidad en tratamientos combinados no aprobados o en indicaciones no aprobadas.

REACCIONES ADVERSAS

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 349 pacientes que participaron en un ensayo activamente-controlado (N=153) para el

tratamiento de LLC y dos estudios de grupo único (N=176) para el tratamiento de LNH indolente de células B. Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variadas, los promedios de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los promedios en ensayos clínicos de otra droga, y puede no reflejar los promedios observados en la práctica. Se han asociado las siguientes reacciones adversas serias con Bendamustina en ensayos clínicos y se discuten en mayor detalle en otras secciones.

- Mielosupresión
- Infecciones
- Reacciones a la infusión y anafilaxia
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Reacciones de la piel

Otras enfermedades malignas.

Experiencia de ensayos clínicos en LLC

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 153 pacientes. Bendamustina se estudió en un ensayo activo-controlado. La población era de 45-77 años de edad, 63% masculinos, 100% blancos, y que no tuvieron tratamiento previo para LLC. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Se registraron las reacciones adversas de acuerdo al Criterio Común de Toxicidad v 2.0. (CCT v 2.0.) del Instituto Nacional de Cáncer (INC). En el estudio clínico aleatorio de LLC, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo Bendamustina que ocurrieron con una frecuencia mayor que 15% fueron pirexia (24%), náusea (20%) y vómito (16%).

Otras reacciones adversas observadas frecuentemente en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad bucal; somnolencia; tos; constipación; dolor de cabeza; inflamación de la mucosa y estomatitis.

Se registró empeoramiento de la hipertensión en 4 pacientes tratados con Bendamustina en el estudio clínico aleatorio de LLC y ninguno se trató con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como crisis hipertensivas y se manejaron con medicación oral y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevan a estudiar la discontinuidad de los pacientes que reciben Bendamustina fueron hipersensibilidad (2 %) y pirexia (1 %).

La Tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, sin considerar su atribución, que se registraron en ≥ 5% de pacientes en cualquiera de los dos grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio LLC.

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.

	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Clase de órgano del sistema				
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.

	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Clase de órgano del sistema				
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Pírexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la Tabla 2 se describen los valores de las pruebas de laboratorio hematológicas de grado 3 y 4 mediante el grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio de LLC. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores vistos en pacientes tratados con Bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos a 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina comparado con 6% de pacientes que recibieron clorambucilo.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 2: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Clorambucilo en el estudio clínico aleatorio para LLC.

	Bendamustina N=150		Clorambucilo N=141	
Anormalidades de laboratorio	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el estudio clínico aleatorio LLC, 34% de los pacientes tuvieron incrementos de la bilirrubina, algunos sin elevaciones significativas asociadas de AST y ALT. En 3% de los pacientes hubo un aumento de la bilirrubina de grado 3 ó 4. Los aumentos de AST y ALT de grado 3 ó 4 fueron limitados a 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con Bendamustina pueden también sufrir cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, se debe continuar con el monitoreo de estos parámetros para asegurar que no ocurra un deterioro significativo.

Experiencia de ensayos clínicos en LNH

La información descripta más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B tratado en dos estudios de grupo único. La población tenía de 31 a 84 años de edad, 60% masculinos, y 40% femeninos. La distribución de razas fue de 89% blancos, 7% negros, 3% hispanicos, 1% otros y < 1% - asiáticos. Estos pacientes recibieron Bendamustina a una dosis de 120 mg/m² de forma intravenosa en los días 1 y 2 por hasta 8 ciclos de 21 días.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas producidas en al menos 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron náusea (75%), fatiga (57%), vómito (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas grado 3 ó 4 más comunes ($\geq 5\%$) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una registrada en 5% de los pacientes.

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
Término preferencial	Todos los grados	Grados 3/4
*Los pacientes pueden haber registrado más de 1 reacción adversa. NOTA: Los pacientes cuentan una sola vez en cada categoría de término preferido y una vez en cada categoría del sistema de clasificación de órganos.		
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
Término preferencial	Todos los grados	Grados 3/4
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad bucal	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el lugar de la infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis Oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
Investigaciones		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
Término preferencial	Todos los grados	Grados 3/4
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastorno musculoesqueléticos y de tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor de hueso	8 (5)	0
Trastorno del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Vértigos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastorno respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringo-laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Ronquido	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Sequedad de la piel	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4 se describen toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado de CCT, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados. Los valores químicos de laboratorio clínicamente importantes que eran nuevos o empeoraron con respecto a los valores de referencia y ocurrieron en >1% de los pacientes a grado 3 ó 4, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

combinados fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4: Incidencia de anormalidades hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina en los estudios LNH

Variable hematológica	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grados 3/4
Linfocitos disminuidos	99	94
Leucocitos disminuidos	94	56
Hemoglobina disminuida	88	11
Neutrófilos disminuidos	86	60
Plaquetas disminuidas	86	25

En ambos estudios, las reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, fueron registradas en 37% de los pacientes que recibieron Bendamustina. Las reacciones adversas serias más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia y neumonía. Otras reacciones adversas serias importantes registradas en los ensayos clínicos y/o experiencia post-marketing fueron falla renal aguda, falla cardíaca, hipersensibilidad, reacciones en la piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas serias relacionadas con las drogas registradas en los ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión. Las reacciones adversas que ocurrieron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con Bendamustina fueron hemólisis, disgeusia/trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis, y necrosis de la piel.

Experiencia Post-Marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de post-aprobación de Bendamustina. Debido a que estas reacciones son registradas voluntariamente de una población de medida incierta, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: anafilaxia y reacciones en el sitio de la inyección o infusión incluyendo prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Las reacciones de la piel incluyendo SSJ y TEN se produjeron cuando se administró Bendamustina junto con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes.

Advertencias y precauciones de uso:

-Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo algunas fatales, siguiendo al uso de Bendamustina principalmente en combinación con Rituximab u Obinutuzumab.

-Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche LMP, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

-Cáncer cutáneo no melanoma: Se ha observado en estudios clínicos un incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en los pacientes con terapias que contienen Bendamustina. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

INTERACCIONES CON DROGAS

No se han llevado a cabo evaluaciones formales clínicas de las interacciones farmacocinéticas medicamentosas entre Bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y N-demetil-Bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por Ej., Fluvoxamina, ciprofloxacina) poseen el potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por Ej., omeprazol, el fumar) poseen el potencial para disminuir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina e incrementar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o considerar tratamientos alternativos, si es necesario el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores CYP1A2.

El rol de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina no ha sido completamente evaluado. La información *in vitro* sugiere que la P-glucoproteína, proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) y otros transportadores de eflujo pueden tener un rol en el transporte de Bendamustina.

Basado en la información *in vitro*, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo vía las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría D

Bendamustina puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. Una dosis única de Bendamustina desde 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administrada durante la organogénesis causó un aumento en las resorpciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, fisura del paladar, costilla accesoria y deformidades espinales) y disminuyó el peso corporal fetal. Esta dosis no pareció ser maternalmente tóxica y no se evaluaron dosis más bajas. La repetición de la dosificación intraperitoneal en ratones en los días 7-11 de gestación dio como resultado un aumento en las resorpciones desde 75 mg/m² (25 mg/kg) y un aumento en las anomalías desde 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a aquellos vistos después de la administración intraperitoneal única. La dosis intraperitoneal única de Bendamustina desde 120 mg/m² (20 mg/kg) en ratas, administrados en los días 4, 7, 9, 11, o 13 causaron letalidad embrionaria y fetal como lo indicó el aumento en las resorpciones y la disminución de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas [efecto en la cola, cabeza y herniación de los órganos externos (exonfalo)] e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en ratas a las que se les administró la dosis. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza

esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras la está recibiendo, se debe advertir al paciente del riesgo potencial para el feto.

Madres durante la lactancia

No se sabe si la droga se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes y a la tumorigenicidad demostrada para Bendamustina en estudios en ----- animales, se debe tomar una decisión en cuanto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de Bendamustina en los pacientes pediátricos no se ha establecido.

Uso en geriatría

En estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) y más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica

En un estudio clínico aleatorio de LLC, 153 pacientes recibieron Bendamustina. El promedio de respuesta completa para pacientes menores de 65 años de edad fue del 70% ($n = 82$) para Bendamustina y del 30% ($n=69$) para clorambucilo. El promedio de respuesta completa para pacientes de 65 años o de más edad fue del 47% ($n=71$) para Bendamustina y 22% ($n=79$) para clorambucilo. En pacientes menores de 65 años de edad, la media de supervivencia sin progreso fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo. En pacientes de 65 años o mayores, la media de supervivencia sin progreso fue de 12 meses en el grupo Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo.

Linfoma no-Hodgkin

La eficacia (Promedio de Respuesta Completa y Duración de Respuesta) fue similar en pacientes < 65 años de edad y pacientes ≥ 65 años. Independientemente de la edad, todos de los 176 pacientes experimentaron por lo menos una reacción adversa.

Insuficiencia renal

No se han llevado cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Bendamustina no se debe utilizar en pacientes con clearance de creatinina < 40 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT $2.5-10 \times$ límite superior normal (LSN) y bilirrubina total $1.5-3 \times$ LSN) o severa (bilirrubina total > 3 LSN).

Efecto sobre el género

No se observaron diferencias clínicas entre géneros en las incidencias totales de reacciones adversas en ninguno de los estudios de LLC o de LNH.

Leucemia linfocítica crónica

En el estudio clínico aleatorio LLC, el tasa de respuesta completa (TRC) para hombres ($n=97$) y mujeres ($n=56$) en el grupo Bendamustina fue de 60% y 57%, respectivamente. La TRC para hombres ($n=90$) y mujeres ($n=58$) en el grupo clorambucilo fue de 24% y 28%, respectivamente. En este estudio, la media de supervivencia sin progreso para



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y 6 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo. Para mujeres, la media de supervivencia sin progreso fue de 13 meses en el grupo de tratamiento con Bendamustina y 8 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin

Las farmacocinéticas de Bendamustina fueron similares en pacientes masculinos y femeninos con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicas relevantes entre géneros en eficacia (TRC y DR).

SOBREDOSIS

La DL₅₀ de clorhidrato de Bendamustina es de 240 mg/m² en ratón y rata. Las toxicidades incluyeron sedación, temblor, ataxia, convulsiones y distrés respiratorio.

A lo largo de toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida registrada fue de 280 mg/m². Tres de los cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días después de la dosis.

Estos cambios incluyeron prolongación del QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones de ST y T (dos pacientes) y bloqueo fascicular anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis con Bendamustina. El manejo de la sobredosis debería incluir medidas generales de apoyo, incluyendo monitoreo de los parámetros hematológicos y ECGs.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Luego de inyecciones intraperitoneales a 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante 4 días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones hembras AB/jena. La administración oral de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es un clastógeno y mutágeno. En un ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo de Ames), se demostró que la Bendamustina aumenta la frecuencia revertida en la ausencia y en presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* y en las células de médula ósea de ratón *in vivo* (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) desde 37,5 mg/m², la dosis más baja evaluada.

Se han registrado deterioro de espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total en pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunas instancias, la espermatogénesis puede retornar en pacientes en remisión, pero esto sólo puede ocurrir varios años después de que se ha discontinuado la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial a sus capacidades reproductivas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia linfocítica crónica (LLC)



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Bendamustina en un ensayo multicéntrico controlado, abierto y aleatorio que compara Bendamustina con clorambucilo. El ensayo se llevó a cabo en 301 pacientes sin tratar previamente con estadio B o C de Binet (estadios I - IV de Rai) con LLC que requería tratamiento. El criterio de la necesidad de tratamiento incluyó insuficiencia hematopoyética, síntomas B, enfermedad rápidamente progresiva o riesgo de complicaciones de linfadenopatía voluminosa. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o transformación a leucemia prolinfocítica fueron excluidos del estudio.

Se equilibró la población de pacientes en los grupos de tratamiento con Bendamustina y con clorambucilo con respecto a las siguientes características de referencia: edad (media 63 vs. 66 años), sexo (63% vs. 61% masculinos), estadio de Binet (71% vs. 69% Binet B), linfadenopatía (79% vs. 82%), agrandamiento del bazo (76% vs. 80%), agrandamiento hepático (48% vs. 46%), médula ósea hiper celular (79% vs. 73%), síntomas "B" (51% vs. 53%), recuento de linfocitos (media $65,7 \times 10^9/L$ vs. $65,1 \times 10^9/L$) y concentración sérica de dehidrogenasa láctica (media 370,2 vs. 388,4 U/L). Noventa y nueve por ciento de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron confirmación inmuno-fenotípica de CLL, (CD5, CD23, y tanto CD19 como CD20 o ambos).

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir Bendamustina a 100 mg/m^2 , administrados de forma intravenosa en un período de 30 minutos en los días 1 y 2, o clorambucilo a $0,8 \text{ mg/kg}$ (peso Broca normal) administrados en forma oral en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. El criterio de valoración de la eficacia del promedio de respuesta objetivo y de supervivencia sin progreso se calculó utilizando un algoritmo pre-especificado basado en el criterio del grupo de trabajo del INC para LLC¹.

Los resultados de este estudio abierto y aleatorio demostraron un promedio más elevado de respuesta completa y de supervivencia sin progreso más extensa para Bendamustina comparada con clorambucilo (ver Tabla 5). Los datos de supervivencia no están desarrollados.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 5: Datos de eficacia para LLC

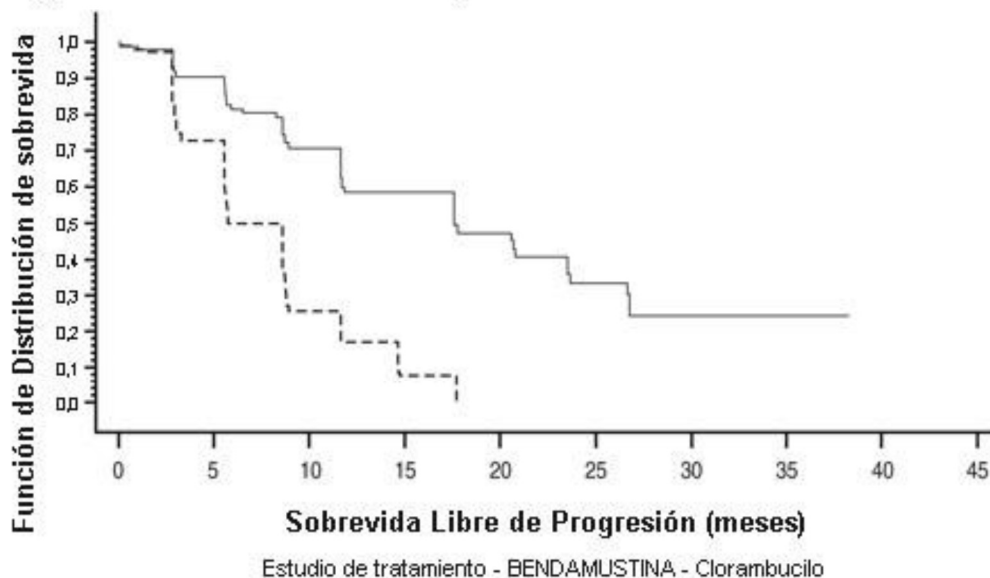
	Bendamustina (N=153)	Clorambucilo (N=148)	Valor-p
Índice de Respuesta n(%)			
IC = intervalo de confianza			
* RC se definió como recuento de linfocitos periféricos $\leq 4,0 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, hemoglobina $> 110g/L$, sin transfusiones, ausencia de hepatoesplenomegalia palpable, nódulos linfáticos $\leq 1,5$ cm, $< 30\%$ de linfocitos sin nodularidad en médula ósea al menos normocelular y ausencia de síntomas "B". Se requirió el criterio clínico y de laboratorio para mantener un período de al menos 56 días.			
** RNP se definió como se describió para RC con la excepción de que la biopsia de médula ósea muestra nódulos persistentes.			
**/* RP se definió como disminución $\geq 50\%$ en el recuento de linfocitos periférico de los valores de referencia pretratamiento y reducción $\geq 50\%$ en linfadenopatía o reducción $\geq 50\%$ en la medida del bazo o hígado, como también de una de las siguientes mejorías hematológicas: neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, plaquetas $>100 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, hemoglobina $>110g/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia sin transfusiones, por un período de por lo menos 56 días.			
**/*/*/* SSP se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el progreso o muerte por cualquier causa.			
Índice de respuesta completa	90 (59)	38 (26)	$<0,0001$
(95% CI)	(51,0; 66,6)	(18,6; 32,7)	
Respuesta completa (RC)*	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta nodular parcial (RNP)**	4 (3)	0	
Respuesta parcial (RP)**/*	73 (48)	37 (25)	
Supervivencia sin progreso **/*/*/*/*			
Media, meses (95% IC)	18 (11,7; 23,5)	6 (5,6; 8,6)	
Índice de riesgo (95% IC)	0,27 (0,17; 0,43)		$<0,0001$

En la Figura 1 se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progreso comparando Bendamustina con clorambucilo.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Figura 1. Sobrevida Libre de Progresión



Linfoma no Hodgkin (LNH)

Se evaluó la eficacia de Bendamustina en un estudio de grupo único de 100 pacientes con LNH indolente de células B que habían progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen que contenía rituximab. Se incluyeron los pacientes que recayeron dentro de los 6 meses ya sea de la primera dosis (monoterapia) o de la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab. Todos los pacientes recibieron Bendamustina de forma intravenosa a una dosis de 120 mg/m², en los días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Se trataron los pacientes por hasta 8 ciclos. La edad media fue de 60 años, el 65% eran varones y el 95% tenían un estado de desempeño de los valores de referencia de la OMS de 0 ó 1. Los principales subtipos de tumores fueron linfoma folicular (62%), linfoma linfocítico difuso pequeño (21%) y linfoma de zona marginal (16%). Noventa y nueve por ciento de los pacientes habían recibido quimioterapia previa, 91% de los pacientes habían recibido terapia alquilante previa, 97% de los pacientes habían sufrido una recaída dentro de los 6 meses desde la primera dosis (monoterapia) o desde la última dosis (régimen de mantenimiento o la terapia de combinación) de rituximab.

La eficacia se basó en las evaluaciones por un comité de revisión independiente ciego (CRI), e incluyó la tasa completa de respuesta (respuesta completa + respuesta completa no confirmada + respuesta parcial) y la duración de la respuesta (DR) que se resumen en la Tabla 6.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 6: Información de eficacia para LNH*

	Bendamustina (N=100)
IC = intervalo de confianza	
* Evaluación del CRI se basa en los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificados (GTI-CR) ² . Las modificaciones de GTI-CR especificaron que una médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplieran todos los demás criterios de RC sería anotada como RP. No fue necesario que la longitud de las muestras de médula ósea sea ≥ 20 mm	
Índice de respuesta (%)	
Índice de respuesta completa (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64,3; 82,3)
Respuesta completa (RC)	13
Respuesta completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta parcial (RP)	57
Duración de la respuesta (DR)	
Media, meses (95% IC)	9,2 meses
	(7,1; 10,8)

Experiencia de ensayos clínicos en Mieloma Múltiple

En un estudio abierto aleatorizado multicéntrico prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon). La terapia primaria con clorhidrato de bendamustina en combinación con prednisona (BP) se comparó con el tratamiento melfalano y prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes desempeñó un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología era clorhidrato de bendamustina 150 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 o melfalano 15 mg/m² i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP tenían una mediana de sobrevida libre de progresión significativamente más larga que los pacientes bajo MP (15 meses [95% KI 12 - 21] vs. 12 meses [95% KI 10 - 14]) (p = 0,0566). El tiempo medio hasta el fracaso terapéutico fue 14 meses con BP más 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y 12 meses con MP. La diferencia en la sobrevida global fue estadísticamente no significativa (35 meses bajo BP vs. 33 meses bajo MP). La tolerancia en ambos grupos de tratamiento correspondía con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducido con una frecuencia significativamente mayor.

INFORMACIÓN ÚTIL PARA EL PACIENTE

Reacciones alérgicas (Hipersensibilidad): Se les debe informar a los pacientes la posibilidad de reacciones alérgicas leves o graves y que informen inmediatamente erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o poco después de la infusión.

Mielosupresión: Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que Bendamustina causará una disminución en los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Ellos necesitarán un seguimiento frecuente de estos parámetros. Se los debe instruir para que

registren dificultad para respirar, fatiga importante, sangrado, fiebre u otros signos de infección.

Embarazo y lactancia: Bendamustina puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a las mujeres para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y durante 3 meses después de que la terapia con Bendamustina se ha detenido. Los hombres que reciben Bendamustina deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante el mismo período de tiempo. Aconseje a los pacientes para que informen embarazo de inmediato. Aconseje a los pacientes evitar la lactancia mientras estén recibiendo Bendamustina.

Fatiga: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar cansancio y para evitar conducir cualquier vehículo u operar cualquier herramienta peligrosa o maquinaria si ellos experimentan este efecto colateral.

Náuseas y vómito: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar náusea y/o vómito. Los pacientes deben informar náusea y vómito para que se les proporcione el tratamiento sintomático.

Diarrea: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar diarrea. Los pacientes deben informar sobre diarrea al médico de manera tal que se les pueda administrar el tratamiento sintomático.

Erupción: Advertir a los pacientes que una erupción leve o picazón puede ocurrir durante el tratamiento con Bendamustina. Advertir a los pacientes que informen inmediatamente la erupción grave o si empeora, o la picazón.

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: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A Posadas: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-3330160

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

ERIoTIB®, 25 mg x 1 frasco ampolla.

ERIoTIB®, 100 mg x 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.718

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Revisión: Enero 2022.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95606372 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.