

lizar maquinarias. Sin embargo, se ha reportado ataxia, neuropatía y somnolencia durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato. Los pacientes deben ser instruidos acerca del potencial peligro de realizar tareas como conducir y operar maquinarias, si experimentan estos síntomas.

Carcinogénesis y mutagénesis

Estudios en animales demostraron que Bendamustina Clorhidrato es embriotóxica y teratogénica.

Bendamustina Clorhidrato induce aberraciones en los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. Bendamustina Clorhidrato fue carcinogénica en estudios a largo plazo en ratones hembras.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato fueron reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

La siguiente tabla refleja los datos observados durante los ensayos clínicos realizados con Bendamustina Clorhidrato.

| MedDRA Sistema de clasificación por órganos | Muy comunes $\geq 1/10$ | Comunes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco comunes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ | Raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ | Muy raros $< 1/10000$ |
|--|--|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones* | | | Sepsis | Neumonía primaria atípica |
| Neoplasias benignas, malignas | | Síndrome de lisis tumoral | | | |
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Leucopenia*, Trombocitopenia | Hemorragia, Anemia, Neutropenia | | | Hemólisis |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad* | | Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide | Shock anafiláctico |
| Trastornos del sistema nervioso | | Insomnio | | Somnolencia, Afonía | Disgeusia, Parestesia, Neuropatía sensorial periférica, Síndrome anticolinérgico, Desórdenes neurológicos, Ataxia, Encefalitis |
| Trastornos cardíacos | | Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina pectoris, Arritmia | Derrame pericárdico | | Taquicardia, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión, Hipertensión | | Insuficiencia circulatoria aguda | Flebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disfunción pulmonar | | | Fibrosis pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, Vómitos | Diarrea, Constipación, Estomatitis | | | Esofagitis hemorrágica, Hemorragia gastrointestinal |
| Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo | | Alopecia, Trastornos cutáneos* | | Eritema, Dermatitis, Prurito, Erupción macular-papilar, Hiperhidrosis | |
| Trastornos del sistema reproductivo y mamas | | Amenorrea | | | Infertilidad |
| Trastornos generales y condición del sitio de administración | Inflamación de la mucosa, Fatiga, Fiebre | Dolor, Escalofríos, Deshidratación, Anorexia | | | Falla multiorgánica |
| Investigaciones | Disminución de hemoglobina, Aumento de creatinina, Aumento de urea | Aumento de AST, Aumento de ALT, Aumento de fosfatasa alcalina, Aumento de bilirrubina, Hipopotasemia | | | |

*Sin otra especificación.

Un reducido número de casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica han sido reportados en pacientes tratados con Bendamustina Clorhidrato en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.

La relación CD4/CD8 puede verse reducida. Se ha observado una reducción del recuento de linfocitos. El riesgo de infección (por ejemplo, con herpes zoster) puede incrementarse en pacientes inmunosuprimidos.

Se han reportados casos aislados de necrosis luego de la administración extravascular accidental y necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxis.

Han sido reportados casos de tumores secundarios, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No ha sido determinada la asociación con la terapia con Bendamustina Clorhidrato.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia Linfocítica Crónica

La indicación para el uso en Leucemia Linfocítica Crónica está basada en un estudio abierto de comparación de Bendamustina Clorhidrato con clorambucil. En el estudio aleatorio, multicéntrico, prospectivo, se incluyeron 319 pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en Estadio B o C de Binet, sin tratamiento previo. La primera línea de tratamiento con Bendamustina Clorhidrato 100 mg/m² IV en los días 1 y 2 (BEN) fue comparada con el tratamiento con clorambucil 0,8 mg/Kg en los días 1 y 15 (CLB), durante 6 ciclos en ambos grupos. Los pacientes recibieron alopurinol con el fin de prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes tratados con BEN tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente mayor que los pacientes tratados con CLB (21,5 vs 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). Estadísticamente, la supervivencia general no fue significativamente diferente (mediana no alcanzada). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses en el tratamiento con BEN y 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de la seguridad en ambos grupos de tratamiento no reveló ningún efecto indeseable inesperado, en la naturaleza y frecuencia. La dosis de BEN fue reducida en el 34% de los pacientes. El tratamiento con BEN fue discontinuado en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Linfoma no Hodgkin

La indicación para Linfoma no Hodgkin indolente está basada en dos ensayos de fase II no controlados.

En el estudio pivotal, prospectivo, multicéntrico, abierto, 100 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B indolente refractario a la monoterapia con rituximab o combinada, fueron tratados con Bendamustina Clorhidrato como agente único. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 cursos previos de quimioterapia o terapia biológica. La mediana del número de cursos previos conteniendo rituximab fue 2. Los pacientes no habían tenido respuesta o presentaron progresión dentro de los 6 meses luego del tratamiento con rituximab. La dosis de Bendamustina Clorhidrato fue de 120 mg/m² IV los días 1 y 2, durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependió de la respuesta (6 ciclos previstos). La tasa de respuesta global fue de 75%, incluyendo 17% de respuesta completa y 58% de respuesta parcial, según la evaluación de un comité de revisión independiente. La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Bendamustina Clorhidrato fue generalmente bien tolerada cuando fue administrada en la dosis y esquema descriptos.

La indicación además está basada en otro estudio prospectivo, multicéntrico, abierto que incluye 77 pacientes. La población de pacientes fue más heterogénea incluyendo: Linfoma no Hodgkin de células B indolente o transformado, refractario a la monoterapia con rituximab o en combinación. Los pacientes no tuvieron respuesta o presentaron progresión dentro de los 6 meses o tuvieron una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 cursos previos de quimioterapia o terapia

biológica. La mediana del número de cursos previos conteniendo rituximab fue 2. La tasa de respuesta global fue de 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 abierto, aleatorio, multicéntrico y prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (Estadio II con progresión o Estadio III, de Durie-Salmon). La terapia de primera línea con Bendamustina Clorhidrato en combinación con prednisona (BP) fue comparada con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). Ni la elegibilidad al trasplante o la presencia de comorbilidad específica jugaron un rol para la inclusión en el ensayo. Se administró Bendamustina Clorhidrato en dosis de 150 mg/m² IV en los días 1 y 2 ó melfalán en dosis de 15 mg/m² IV en cada día 1, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento dependió de la respuesta y el promedio fue de 6,8 ciclos en el grupo BP y 8,7 ciclos en el grupo MP.

Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una supervivencia libre de progresión media mayor que los pacientes tratados con MP (15 [IC 95% 12-21] vs 12 [IC 95% 10-14] meses) ($p = 0,0566$). La mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 14 meses en el tratamiento con BP y 9 meses en el tratamiento con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses en el tratamiento con BP y 12 meses en el tratamiento con MP. La diferencia en la supervivencia total no fue significativa (35 meses en el tratamiento con BP vs 33 meses en el tratamiento con MP). La tolerabilidad en ambos grupos de tratamiento fue consistente con el perfil de seguridad conocido de los respectivos medicamentos, con reducciones de dosis más significativas en el grupo de BP.

SOBREDOSIS

Después de la aplicación de Bendamustina Clorhidrato durante 30 minutos cada 3 semanas, la máxima dosis tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los eventos cardíacos grado 2, que fueron compatibles con cambios isquémicos en el ECG, fueron considerados como limitantes de la dosis.

En un estudio posterior con 30 minutos de infusión de Bendamustina Clorhidrato, administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la DMT encontrada fue de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue trombocitopenia de grado 4. En este esquema, la toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis.

No existe un antídoto específico. Pueden realizarse trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o pueden administrarse factores de crecimiento hematológicos como contramedida para controlar los efectos adversos hematológicos. Bendamustina Clorhidrato y sus metabolitos activos son dializables en una pequeña medida. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
 -Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
 -Hospital Juan A. Fernández: (011) 4808-2600/2650/2655

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Durante la manipulación de Bendamustina Clorhidrato debe ser evitada la inhalación, el contacto con la piel o con membranas mucosas (utilizar guantes y ropa de protección). Las zonas contaminadas del cuerpo deben ser enjuagadas con agua y jabón, los ojos deben ser lavados con solución fisiológica. De ser posible, se recomienda trabajar en mesas de trabajo de seguridad especiales (flujo laminar) con papel absorbente desechable impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de la manipulación de citostáticos.

CONSERVACION

ESEVARIL® debe ser conservado hasta 25°C. Conservar en su envase original hasta el momento de uso para proteger de la luz.

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

PRESENTACION

ESEVARIL® 25 mg. Polvo liofilizado inyectable.

Envases conteniendo 1, 2, 4 y 10* frascos ampolla.

*Uso hospitalario exclusivo.

ESEVARIL® 100 mg. Polvo liofilizado inyectable.

Envases conteniendo 1, 2, 4 y 10* frascos ampolla.

*Uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°: 56.905

TUTEUR S.A.C.I.F.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
 Elaborado en: Nazarre 3446/54 ó en Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.