

ADESIAL BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 Y 100 MG

Polvo liofilizado para Inyectable - Uso intravenoso

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

ADESIAL 25 mg, Polvo liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg (como Bendamustina Clorhidrato monohidrato 26,1 mg); Manitol 42,5 mg; Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,8 – 3,2.

ADESIAL 100 mg, Polvo liofilizado para Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg (como Bendamustina Clorhidrato monohidrato 104,6 mg); Manitol 170 mg; Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,8 – 3,2.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico, Alquilante.
Clasificación ATC: L01AA09

INDICACIONES:

Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para *Leucemia linfoide crónica* (estadio de Binet B o C) en pacientes para los cuales no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con *Linfoma no Hodgkin de células B* indolente con progresión durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que incluía a rituximab. Bendamustina está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con *Mieloma Múltiple* (Durie-Salmon estadio II con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos para transporte autólogo de células madres y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de talidomida o bortezomib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Bendamustina clorhidrato es un agente alquilante antineoplásico con una actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citotóxica de bendamustina se basa esencialmente en una unión cruzada de las cadenas únicas y dobles del ADN por alquilación. De esta manera se alteran las funciones de la matriz de ADN y los mecanismos de síntesis y reparación de ADN. La acción antineoplásica de clorhidrato de bendamustina se pudo comprobar en varios estudios *in vitro* en distintas líneas tumorales humanas (carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias), así como en distintos modelos tumorales experimentales *in vivo* de ratón, rata y ser humano (melanoma, carcinoma de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón de células pequeñas).

FARMACOCINÉTICA

Distribución

El tiempo de vida media t_{1/2} después de 30 minutos de infusión endovenosa de 120 mg/m² área de superficie corporal a 12 sujetos fue de 28,2 minutos. Después de una infusión endovenosa de 30 minutos, el volumen central de distribución fue de 19,3 l. Bajo condiciones de estado estable, después de un bolo de inyección endovenosa, el volumen de distribución fue de 15,8-20,5 l. Más del 95% de la sustancia se encuentra ligada a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Metabolismo

El clearance de bendamustina se realiza principalmente a través de la hidrólisis a monohidroxi y dihidroxi-bendamustina. La formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por el metabolismo hepático involucra a la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Otra ruta importante del metabolismo de bendamustina involucra la conjugación con glutation. Bendamustina no inhibe las enzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4 *in vitro*.

Excreción

La media de clearance total después de una infusión endovenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de área de superficie corporal en 12 sujetos fue de 639,4 ml/minuto. Alrededor del 20% de la dosis administrada fue recuperada en orina en 24 hs. Cantidades excretadas en orina fueron en el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil-bendamustina. Principalmente los metabolitos polares son eliminados en la bilis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observó diferencia significativa en pacientes con un clearance de creatinina > 10 ml/min, incluyendo pacientes con diálisis obligatoria con respecto a C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2}, volumen de distribución y clearance en comparación a pacientes con función hepática y renal normal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con afección tumoral del hígado del 30 - 70% y función hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se encontraba alterado. No se observó diferencia significativa en los pacientes con función renal y hepática normal con respecto a C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2}, volumen de distribución y clearance. El AUC y el clearance total de bendamustina se correlaciona inversamente con la bilirrubina sérica.

Pacientes mayores

La exposición a la bendamustina (medida por ABC y C_{max}) ha sido estudiada en pacientes hasta los 84 años de edad. El aumento de la edad no influye en la farmacocinética de bendamustina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos. La infusión debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos. Deficiencia en la función de la médula ósea está relacionada con toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe comenzarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a < 3.000/µl o 75.000/µl, respectivamente.

Monoterapia para leucemia linfocítica crónica (LLC)

La dosis recomendada es 100 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 4 semanas.

Monoterapia para Linfomas de no Hodgking (LNH) indolente refractario al rituximab

La dosis recomendada es 120 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas.

Mieloma Múltiple

La dosis recomendada es de 120-150 mg/m² en los días 1 y 2, acompañados de prednisona 60 mg/m² I.V. o por vía oral los días 1 a 4 cada 4 semanas.

El tratamiento se debe interrumpir o retrasar si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) es < 3.000/µl y/o el de plaquetas es < 75.000/µl. Se podrá reanudar el tratamiento cuando el recuento de leucocitos haya aumentado a > 4.000/µl y el de plaquetas a > 100.000/µl.

El nadir de leucocitos y plaquetas es alcanzado luego de 14 - 20 días con recuperación luego de 3 – 5 semanas. Durante los intervalos libres de la terapia se recomienda un monitoreo estricto del conteo sanguíneo.

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis deben estar basadas en los peores grados de toxicidad en los ciclos anteriores. Una reducción de dosis del 50% es recomendada en caso de toxicidad grado 3. Una interrupción del tratamiento es recomendada en caso de toxicidad grado 4.

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

Función hepática limitada

En base a los datos farmacocinéticos no es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño leve en la función hepática

(bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). Un 30% de reducción en la dosis es recomendado en pacientes con daño hepático moderado (bilirrubina sérica 1,2 – 3,0 mg/dl).

Para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl) no existen datos.

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

No hay experiencia en niños y adolescentes con bendamustina.

Pacientes mayores

No hay evidencia de la necesidad de ajustes de dosis en pacientes mayores.

Preparación para administración intravenosa

Reconstituir asepticamente cada vial de ADESIAL inmediatamente luego de abrir el vial como se indica a continuación:

- Vial de ADESIAL 25 mg inyectable liofilizado: agregar 10 ml de agua para inyectables estéril.

- Vial de ADESIAL 100 mg inyectable liofilizado: agregar 40 ml de agua para inyectables estéril.

Agitar bien para obtener una solución clara, incolora a levemente amarillenta, con una concentración de 2,5 mg/ml de bendamustina clorhidrato. El polvo liofilizado debe disolverse completamente. Si se observa material particulado, el producto reconstituido no debe ser usado.

Inmediatamente después de obtener la solución reconstituida, diluir el total de la dosis recomendada con cloruro de sodio para inyección 0,9% (solución salina normal) hasta conseguir un volumen final de 500 ml. Luego de la reconstitución y dilución, el producto es estable a temperatura ambiente durante el tiempo de administración vía infusión, por un máximo de 3 horas y protegido de la luz. ADESIAL no contiene conservantes, por lo tanto el producto diluido se debe administrar inmediatamente (infusión).

Los frascos son para uso único.

Utilizar **agua para inyectables estéril** para la reconstitución y luego para la dilución **cloruro de sodio para inyección 0,9%** como se indica anteriormente.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración siempre que la solución y envase lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado:

- En pacientes con conocida hipersensibilidad a la bendamustina o manitol (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides).
- Durante la lactancia.
- En caso de disfunción hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- En caso de ictericia.
- En caso de supresión severa de la médula ósea y alteraciones severas del recuento sanguíneo (valores de leucocitos y/o plaquetas menores a 3.000/µl o 75.000/µl, respectivamente).
- En pacientes que hayan sufrido una cirugía en un tiempo menor a 30 días antes del inicio del tratamiento.
- En caso de infecciones, especialmente acompañados de leucocitopenia.
- En pacientes a los que se les haya administrado la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

Embarazo y Lactancia

No hay datos suficientes del uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos bendamustina fue letal en embriones y fetos, teratogénico y genotóxica.

La bendamustina no debe ser usada durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

La madre debe ser informada del riesgo fetal. Si el tratamiento con bendamustina es absolutamente necesario durante el embarazo o si el embarazo ocurre durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el niño por nacer y ser monitoreada estrictamente. Debe considerarse la posibilidad del asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil /anticoncepción

Mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos tanto antes como durante la terapia con bendamustina.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes y a la tumorigenicidad mostrada por bendamustina en los estudios en animales, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia.

Administración en varones

Se debe advertir a los hombres, no procrear mientras estén recibiendo tratamiento con bendamustina y durante los seis meses posteriores a la interrupción del mismo. Antes de comenzar el tratamiento, se debe aconsejar al paciente sobre la conservación de esperma, dada la posibilidad de infertilidad irreversible ocasionada por la terapia con bendamustina.

Efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se realizaron estudios sobre los efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas. Aunque durante el tratamiento con bendamustina fue reportada ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de que si ellos experimentan esos síntomas deben evitar conducir y usar máquinas.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

No se realizaron estudios de interacción *in vivo*.

Cuando bendamustina clorhidrato es combinada con agentes mielosupresores, el efecto sobre la médula ósea de bendamustina clorhidrato y/o del producto medicinal administrado concomitantemente puede verse potenciado. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o disminuya la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de la bendamustina. La combinación de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede resultar en una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los agentes citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos luego de la vacunación con virus vivos e incrementar el riesgo de infección, pudiendo conducir a un resultado fatal. El riesgo es incrementado en sujetos que ya tienen inmunosupresión debido a su enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina involucra al citocromo P450 (CYP) 1A2 isoenzima (ver Farmacocinética). De esta manera, existe una potencial interacción con inhibidores del CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Mielosupresión

Los pacientes tratados con bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de presentarse una mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe realizar, al menos, un monitoreo semanal de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. Antes de comenzar el próximo ciclo del tratamiento, los próximos parámetros son recomendados: leucocitos > 4.000/µl, plaquetas > 10.000/µl, respectivamente.

Infecciones

Se han reportado infecciones, incluyendo neumonía y septicemia. En casos raros, la infección se ha asociado con hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia y/o linfopenia luego del tratamiento con bendamustina son más susceptibles a infecciones. Se debe recomendar a los pacientes con mielosupresión que luego del tratamiento con bendamustina deben contactar a un médico en caso de tener síntomas o signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios.

Reacciones cutáneas

Distintas reacciones cutáneas han sido reportadas. Estos eventos incluyeron sarpullidos, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron cuando bendamustina fue usada en combinación con otras terapias antineoplásicas, por lo que la relación precisa es incierta. Eventualmente las reacciones cutáneas, pueden ser progresivas e incrementar su severidad con la continuidad del tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, bendamustina debe ser discontinuada. Para reacciones cutáneas severas, donde se sospecha una relación con bendamustina, el tratamiento debe ser discontinuado.

Pacientes con cardiopatías

Bajo el tratamiento con clorhidrato de bendamustina, se debe controlar estrictamente la concentración de potasio en sangre; con potasio < 3,5 mEq/l, se deben suministrar suplementos de potasio y realizar mediciones de ECG.

Náuseas y vómitos

Un antiemético puede ser usado para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Ha sido reportado Síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con bendamustina en estudios clínicos. El comienzo suele ocurrir dentro de las 48 horas de la primera dosis de bendamustina y, sin intervención, puede llevar a una falla renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una conservación de la volemia adecuada y un monitoreo de la química de la sangre particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. El uso de allopurinol puede considerarse durante la primera y segunda semana de terapia con bendamustina pero no necesariamente como medida estándar. De todas maneras, se han conocido casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica reportados cuando bendamustina y allopurinol fueron administrados simultáneamente.

Anafilaxis

Con frecuencia aparecieron reacciones a la infusión de bendamustina. Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y sarpullidos. En casos aislados se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe consultar a los pacientes por síntomas que sugieran reacciones a la infusión luego de su primer ciclo terapéutico. Deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoides en ciclos posteriores en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión en los ciclos previos. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas iguales o mayores a grado 3 no deben volver a ser expuestos a bendamustina.

Anticoncepción

Bendamustina es teratogénica y mutagénica. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Cómo es posible una infertilidad irreversible deberán ser aconsejados, previo al tratamiento, respecto a la conservación del esperma.

Extravasación

Interrumpir de inmediato si ocurre una extravasación de la inyección. La aguja deberá ser extraída luego de una breve aspiración. Luego el área afectada del tejido debe ser enfriada y el brazo elevado. Medidas adicionales como la administración de corticoides no muestran un claro beneficio.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en el tratamiento con bendamustina son las reacciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), fiebre y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos).

La tabla a continuación refleja los datos obtenidos con bendamustina en estudios clínicos publicados.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$	Muy raras $< 1/10,000$	Desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)
Infecciones	Infecciones*			Sepsis	Neumonía primaria atípica	
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos		Síndrome de lisis tumoral				
Sistema linfático y sangre	Leucopenia*, Trombocitopenia	Hemorragia, Anemia y Neutropenia			Hemólisis	
Sistema inmune		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica y anafilactoides.	Shock anafiláctico	
Sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, Afonía	Disguesia, Parestesia, Neuropatía sensorial periférica, Síndrome anticolinérgico, Desórdenes neurológicos, Ataxia y Encefalitis	
Desórdenes cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, Angina pectoris, Arritmias	Efusión pericárdica		Taquicardia, infarto de miocardio, Falla cardíaca	
Desórdenes vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Falla aguda circulatoria	Flebitis	
Desórdenes respiratorios		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	
Desórdenes gástricos	Náuseas, Vómitos	Diarrea, Constipación, Estomatitis			Esofagitis hemorrágica, Hemorragia gastrointestinal	
Desórdenes en piel y anexos		Alopecia, Trastornos de la piel*		Eritema, Dermatitis, Prurito, Rash maculopapular, Hiperhidrosis		
Sistema reproductivo		Amenorrea			Infertilidad	
Desórdenes hepatobiliares						Falla hepática
Desórdenes generales	Infamación de mucosa, Fatiga, Pirexia	Dolor, Escalofríos, Deshidratación, Anorexia			Falla multiorgánica	
Valores laboratorio	Disminución de hemoglobina, Aumento de creatinina y urea	Aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, Hipopotasemia				

* No designado con mayor detalle.

Un pequeño número de casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Tóxica Epidérmica fueron reportados en pacientes utilizando bendamustina en combinación con allopurinol o en combinación con allopurinol y rituximab.

La proporción CD4/CD8 puede ser reducida. Se observó una reducción del recuento de linfocitos. En pacientes inmunosuprimidos el riesgo de infección puede aumentar (por ej. con Herpes zoster).

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

Hay reportes de tumores secundarios incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia con bendamustina no ha sido determinada.

SOBREDOSIS

Después de una única aplicación por infusión de 30 minutos de bendamustina una vez cada 3 semanas la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Ocurrieron eventos cardíacos CTC grado 2, compatibles con alteraciones isquémicas del ECG, los cuales fueron considerados como limitantes de la dosis.

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

Contramédidas

No se encuentra a disposición antídoto específico. Como contramedidas eficaces para el tratamiento de los efectos hematológicos, se pueden realizar trasplante de médula ósea y transfusiones (plaquetas, concentrado de eritrocitos) o se pueden administrar factores hematológicos de crecimiento.

Bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña escala.

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) 4801-7767/4808-2655

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas a partir de bendamustina. Se debe evitar la inhalación y el contacto con la piel y mucosas. El uso de guantes y gafas de seguridad se recomienda para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental. Si una solución de bendamustina entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si bendamustina entra en contacto con los ojos debe lavarse con solución fisiológica.

Deben considerarse los procedimientos para la manipulación y eliminación de los fármacos contra el cáncer establecidos en normativas nacionales.

El personal embarazado debe ser excluido del manejo de citostáticos.

CONSERVACIÓN: El frasco ampolla sin abrir puede ser conservado hasta 30°C y en el envase original para preservarlo de la luz.

PRESENTACIÓN:

ADESIAL 25 mg

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

ADESIAL 100 mg

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN N°19, Km 204,
Córdoba, CP: X2432XAB
Elaborado en Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto,
Farmacéutico.
E.M.A.M.S. Certificado N° 58.607
Elaborado en Argentina

☎ 0810 - 444 - 32267

🌐 www.savant.com.ar

SAVANT