

## QUERAMUS®

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG y 100 MG

POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

VÍA ENDOVENOSA

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

## COMPOSICIÓN

QUERAMUS® BENDAMUSTINA 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg (Como Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg), Manitol 42,5 mg, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH 2,5 - 3,5.

QUERAMUS® BENDAMUSTINA 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg (Como Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6 mg), Manitol 170 mg, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio c.s.p. ajustar pH 2,5 - 3,5.

## CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, Alquilante.

Clasificación ATC: L01AA09.

## INDICACIONES

-Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para Leucemia Linfoides 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 incluye 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 madre y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### 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 (carcino 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/m<sup>2</sup> 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 estudio estacionario, 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-desmethyl-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 glutatina.

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/m<sup>2</sup> 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. Cantidad excretadas en orina fueron en el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmethyl-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 afectación 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  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , ABC,  $t_{1/2}$ , volumen de distribución y clearance. ABC y la clearance total de Bendamustina se correlacionan 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.

Deficiencias en la función de la médula ósea están relacionadas con toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe comenzarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a < 3.000/ $\mu$ L o 75.000/ $\mu$ L, respectivamente.

### Monoterapia para Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

La dosis recomendada es 100 mg/m<sup>2</sup> administrada en los días 1 y 2 cada 4 semanas.

### Monoterapia para Linfomas de No-Hodgkin (LNH) indolentes refractarios al rituximab

La dosis recomendada es 120 mg/m<sup>2</sup> administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas.

### Mieloma Múltiple

La dosis recomendada es de 120-150 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2, acompañados de Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> LV, 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/ $\mu$ L y/o el de plaquetas es < 75.000/ $\mu$ L. Se podrá reanudar el tratamiento cuando el recuento de leucocitos haya aumentado a > 4.000/ $\mu$ L y el de plaquetas a > 100.000/ $\mu$ L.

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 de 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 recomendada 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 QUERAMUS® (BENDAMUSTINA) inmediatamente luego de abrir el vial como se indica a continuación:

- Vial de QUERAMUS® BENDAMUSTINA 25 mg Inyectable liofilitizado: agregar 10 mL de agua para inyectables estéril.
- Vial de QUERAMUS® BENDAMUSTINA 100 mg Inyectable liofilitizado: 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 liofilitizado 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, la solución es química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 °C y 2 días a temperatura entre 2 °C y 8 °C en bolsas de polietileno. Desde un punto de vista microbiológico, la preparación lista para usar debe usarse de inmediato. La solución debe ser administrada vía infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos.

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/ $\mu$ L o 75.000/ $\mu$ L, respectivamente).
- En pacientes que hayan sufrido una cirugía menos de 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

### Toxicidad embriofetal

Bendamustina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratas y ratones administradas durante la organogénesis causaron aumento de las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos tanto 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 tumorigenidad 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 están 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 estos síntomas deben evitar conducir y usar máquinas.

## PRECAUCIONES

### Interacción con otros medicamentos

No se realizaron estudios de interacción *in vivo*.

Cuando Bendamustina se combina con agentes mielosupresores, el efecto de Bendamustina y/o los productos coadministrados sobre la médula ósea puede ser 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 el 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/ $\mu$ L; plaquetas > 10.000/ $\mu$ L, respectivamente.

## 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 (VZV) y citomegalovirus (CMV). Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), individuos casos con resultado de muerte, tras el uso de Bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. El tratamiento con Bendamustina clorhidrato puede causar leucopenia prolongada (< 600/ $\mu$ L) y recuperos 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 leucopenia y la deplección de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la Bendamustina se combina con rituximab.

Los pacientes que presentan leucopenia y recuperos 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 monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comunicuen 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.

## 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 estrechamente la concentración de potasio en sangre; con  $K^+ < 3.5$  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 Necrótisis Epidérmica Tóxica reportados cuando Bendamustina y allopurinol fueron administrados simultáneamente.

#### Anafilaxis y reacciones de infusión

Con frecuencia aparecieron reacciones a la infusión de Bendamustina en los estudios clínicos publicados. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y sarpullidos. En caso aislados se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, especialmente en los segundos ciclos de terapia y los subsiguientes. Debe monitorearse clínicamente y discontinuar la droga ante reacciones severas. 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 de Grado 1 o 2 en los ciclos previos. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas iguales o mayores a Grado 3 no deben volver a ser expuestos a Bendamustina.

#### Hepatotoxicidad

Casos serios y fatales de daño hepático fueron reportados con Bendamustina. Terapia combinada, enfermedad progresiva o reactivación de la Hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos fueron reportados durante los primeros tres meses de iniciada la terapia. Deben efectuarse análisis de control del funcionamiento hepático previamente y durante el tratamiento con 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. Como 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 dero beneficio.

#### 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.

Este producto no cuenta con el estudio completo para asegurar que esté libre de gluten.

Se aconseja precaución en los pacientes con intolerancia al gluten.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descriptas 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). A continuación se reflejan los datos obtenidos con Bendamustina en estudios clínicos publicados.

#### Reacciones adversas en pacientes tratados con Bendamustina.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA:

##### Infecciones

Muy frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Infección sin especificar incluyendo Infección oportunista (ej. Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B).  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ): Neumonía por Pneumocystis jirovecii.  
Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): Sepsis.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Neumonía primaria atípica.

##### Neoplasmas benignos, malignos y inespecíficos

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Síndrome de lisis tumoral.  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ): Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda.

##### Sistema linfático y sangre

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Leucopenia sin especificar\*, trombocitopenia, linopenia.  
Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Hemorragia, anemia y neutropenia.  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ): Pancitopenia.  
Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): Insuficiencia de médula ósea.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Hemólisis.

##### Sistema inmune

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Hipersensibilidad sin especificar.  
Raras ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ): Reacción anafiláctica y anafilactoide.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Shock anafiláctico.

##### Sistema nervioso

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Dolor de cabeza.  
Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Insomnio, mareos.  
Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): Somnolencia, afonía.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Disgeusia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, desórdenes neurológicos, ataxia y encefalitis.

##### Desórdenes cardíacos

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Disfunción cardíaca, como palpitaciones, angina pectoris, arritmias.  
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ): Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Taquicardia.  
Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles): Fibrilación auricular.

##### Desórdenes vasculares

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Hipotensión, hipertensión.  
Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): Falla aguda circulatoria.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Flebitis.

##### Desórdenes respiratorios

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Disfunción pulmonar.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Fibrosis pulmonar.  
Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles): Neumonitis, hemorragia pulmonar alveolar.

##### Desórdenes gástricos

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Náuseas, vómitos.  
Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Diarrea, constipación, estomatitis.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal.

#### Desórdenes en piel y anexos

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar\*, urticaria, Rash ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ): Eritema, dermatitis, prurito, rash maculopapular, hiperhidrosis.  
Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles): Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés.)

#### Sistema reproductivo

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Amenorrea.  
Muy raras ( $<1/10.000$ ): Infertilidad.

#### Desórdenes hepatobiliarias

Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles): Falla hepática.

#### Desórdenes generales

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Inflamación de mucosa, fatiga, pirexia.  
Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia, Muy raras ( $<1/10.000$ ): Falla multiorgánica.

#### Valores de laboratorio

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Disminución de hemoglobina, aumento de creatinina y urea.  
Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ): Aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, hipopotasemia.

(\* = terapia combinada con rituximab)

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloideas agudas está aumentado en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo Bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de la interrupción de la quimioterapia.

#### SOBREDOSIS

Después de una única aplicación por infusión de 30 minutos de Bendamustina una vez cada 3 semanas la dosis máxima tolerada (MTD) fue de  $280 \text{ mg/m}^2$ . 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 MTD fue  $180 \text{ mg/m}^2$ . La toxicidad limitante de dosis fue trombocitopenia Grado 4. La toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis en este esquema.

#### Contramedidas

No se encuentra a disposición antidoto 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 sobredosisificación, 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
- Optativamente otros centros de intoxicaciones

#### 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.

#### PRESENTACIÓN

- Estuche conteniendo 1 frasco ampolla color ámbar, monodosis, de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA 25 mg) acompañado de 1 prospecto.
- Estuche conteniendo 1 frasco ampolla color ámbar, monodosis, de QUERAMUS® (BENDAMUSTINA 100 mg) acompañado de 1 prospecto.

#### CONSERVACIÓN

El frasco ampolla sin abrir debe ser conservado hasta  $30^\circ\text{C}$  y en el envase original para preservarlo de la luz.

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

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESTA ESPECIALIDAD MEDICINAL SE ENCUENTRA BAJO PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.448

Elaborado por:

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. N° 12.674

Fecha de la última revisión: Enero 2024