



MUBETIN®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg
Inyectable liofilizado

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI y CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,00 mg	100,00 mg
Manitol	42,50 mg	170,00 mg

ACCION TERAPEUTICA
Agente antineoplásico.

INDICACIONES

- Terapia de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.
- Monoterapia en caso de linfomas indolentes no Hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contenga 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.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes. Código: ATCL 01AA09.

El clorhidrato de bendamustina es una sustancia antineoplásica alquilante con actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citocida del clorhidrato 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 del 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).

El clorhidrato de bendamustina mostró en líneas celulares tumorales humanas un perfil de actividad que se distingue de cualquier otro principio activo alquilante. El principio activo no mostró una resistencia cruzada o solo demostró resistencia muy baja en células tumorales humanas con distintos mecanismos de resistencia. Esto se ha de aclarar en parte por una interacción de ADN comparativamente prolongada. Más allá de ello, se pudo comprobar en estudios clínicos que no hay una resistencia cruzada completa entre bendamustina y antraciclinas, principios activos alquilantes o rituximab. La cantidad de los pacientes ensayados es sin embargo baja.

Leucemia linfocítica crónica
La indicación para el uso de leucemia linfocítica crónica se sustenta por medio de un estudio abierto único, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, se tomaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica estadio B o C de Binet no tratados previamente y que requirieron tratamiento. Durante 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento, se comparó la terapia de primera línea con clorhidrato de bendamustina 100 mg/m² en los días 1 y 2 con clorambucilo 0,8 mg/kg en los días 1 y 15 (CLB). Para la prevención de síndrome de lisis tumoral, los pacientes recibieron allopurinol. Los pacientes bajo tratamiento con Bendamustina mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada que los pacientes bajo CLB (21,5 meses vs 8,3 meses, p < 0,0001). La sobrevida global no mostró diferencias estadísticamente significativas (mediana no lograda). La mediana de duración de la remisión fue de 19 meses bajo Bendamustina y 6 meses bajo CLB (p < 0,0001). La evaluación de seguridad en ambos brazos terapéuticos no mostró eventos adversos inesperados con respecto del tipo, ni de la frecuencia. La dosis de Bendamustina se redujo en el 34% de los pacientes. El tratamiento con Bendamustina se discontinuó en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Linfomas indolentes no Hodgkin
La indicación para linfomas indolentes no Hodgkin se basa en dos estudios de fase II no controlados. En el estudio pivotal abierto multicéntrico prospectivo, 100 pacientes con linfoma indolente no Hodgkin de células B, los cuales no habían respondido a una monoterapia o terapia de combinación con rituximab fueron tratados con

Bendamustina monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 ciclos de quimioterapia o terapia biológica. La cantidad media de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab era de 2. Los pacientes no habían respondido o bien habían progresado dentro de un plazo de 6 meses a la terapia con rituximab. La dosis de Bendamustina era de 120 mg/m²i.v. en los días 1 y 2 en la duración mínima planificada de 6 ciclos. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta (por lo menos 6 ciclos). En la evaluación por una valoración independiente de la respuesta, la tasa de respuesta total fue del 75%, 17%respuesta completa y 58% respuesta parcial. La duración media de remisión fue de 40 semanas. En esta dosis y con este esquema terapéutico, Bendamustina se toleró bien en general. La indicación se sustenta, además, por medio de otro estudio abierto multicéntrico prospectivo con 77 pacientes. La población de pacientes era más heterogénea y comprendía linfoma no Hodgkin de células B indolente o transformado, que no había respondido a una monoterapia o una terapia combinada con rituximab o bien tuvieron progresión de la enfermedad dentro de un lapso de 6 meses, o presentaron una reacción no deseada a la terapia previa con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 ciclos anteriores con quimioterapia o terapia biológica. La mediana de cantidad de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab fue de 2. La tasa de respuesta global fue de 76% con una mediana de duración de respuesta de 5 meses (29 semanas [95% KI 22,1 - 43,1]).

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 melfalán 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/m²i.v.en los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m²i.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.

Propiedades Farmacocinéticas
Distribución
El tiempo de vida media de eliminación terminal_{ss} después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 28,2 minutos. Después de una infusión intravenosa de 30 minutos, el volumen de distribución central fue de 19,3 l. En condiciones de estado estable después de una inyección de bolo i. v., el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5l. La sustancia se une con proteínas plasmáticas en más del 95% (con preferencia, albúmina).

Metabolismo
El clearance de bendamustina se realiza principalmente por hidrólisis en monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. En la metabolización hepática en N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxibendamustina, está implicada la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). La bendamustina se metaboliza además esencialmente por conjugación con glutatión. La bendamustina no inhibe in vitro CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 206, CYP 2E1 y CYP 3A4.

Eliminación
La media de clearance total después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se halló en la orina dentro de las 24 horas. Las cantidades excretadas por medio de la orina, resultó el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina>bendamustina>dihidroxibendamustina> metabolito oxidado> N-desmetil-bendamustina. A través de la vejiga, se secretan principalmente metabolitos polares.

Función hepática limitada
En pacientes con 30 - 70% de afección tumoral del hígado y función hepática levemente limitada (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), la farmacocinética no estaba alterada. Respecto de C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2α}, volumen de distribución y clearance, no se observó una diferencia significativa en pacientes con función hepática y renal normal. AUC y la clearance corporal en general son inversamente proporcionales a la bilirrubina sérica.

Función renal limitada
En pacientes con una clearance de creatinina de > 10 ml/min, incluyendo pacientes

con diálisis obligatoria, no se mostró diferencia significativa respecto de C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2α}, volumen de distribución y clearance con pacientes con función hepática y renal normal.

Pacientes mayores
En los estudios farmacocinéticos, estaban incluidas personas de hasta 84 años. Una mayor edad no influye sobre la farmacocinética de bendamustina.

Datos pre clínicos acerca de la seguridad
Los siguientes efectos colaterales no se describieron en estudios clínicos, pero se observaron en animales con similar posología que la posología clínica y son posiblemente relevantes para la aplicación clínica: Ensayos histológicos en perros mostraron hiperemias de mucosa visibles macroscópicamente y sangrados en el tracto gastrointestinal. Los ensayos microscópicos revelaron extensas modificaciones del tejido linfático que hacen suponer una inmunosupresión, modificaciones tubulares en riñones y testículos, así como modificaciones atróficas-necróticas del epitelio prostático. Según estudios experimentales en animales, la bendamustina es embriotóxica y teratogénica. La bendamustina induce aberraciones cromosómicas y es mutagénica tanto *in vivo* como también *In vitro*. En estudios prolongados con ratones hembras, la bendamustina era carcinogénica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Para infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos (ver CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN). La infusión se debe realizar bajo control médico con correspondiente cualificación y experiencia en el uso de quimioterápicos. Un mal funcionamiento de la médula ósea está relacionado con una toxicidad hematológica potenciada, inducida por quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los leucocitos y/o plaquetas descendieron a valores < 3000/µl ó < 75.000/µl respectivamente (ver CONTRAINDICACIONES).

Monoterapia en caso de leucemia linfocítica crónica
Clorhidrato de Bendamustina 100 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia en caso de linfomas indolentes no Hodgkin, que no responden a rituximab
Clorhidrato de Bendamustina 120 mg/m²de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Mieloma múltiple
Clorhidrato de Bendamustina 120 - 150 mg/m² de superficie corporal de 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. El tratamiento no debe suspenderse o aplazarse en caso de que los leucocitos y/o plaquetas bajen a valores de <3.000/µl ó <75.000/µl respectivamente. El tratamiento se puede continuar después de un aumento de los valores de los leucocitos a >4.000/µl y plaquetas a >100.000/µl. El valor nadir para leucocitos y plaquetas se alcanzan después de 14 - 20 días, con recuperación después de 3 - 5 semanas. Durante los intervalos sin terapia, se recomienda un estricto control del hemograma (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En el caso de reacciones de toxicidad no hematológicas, una reducción de la dosis se orienta en el grado de CTC (Common Toxicity Criteria) más alto en el ciclo terapéutico anterior. En caso de una toxicidad de grado CTC 3, se recomienda una reducción de la dosis de un 50%. En el caso de una toxicidad de grado CTC 4, se recomienda una interrupción del tratamiento.

En caso de que un paciente requiera una adaptación de la dosis, la dosis reducida calculada de forma individual se debe administrar en los días 1 y 2 del ciclo terapéutico correspondiente.

Respecto de las indicaciones para la preparación y la administración, ver CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION.

Función hepática limitada
En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere en pacientes con daño leve de la función hepática (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) un ajuste de dosis. En pacientes con función hepática con daño moderado (bilirrubina sérica 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomienda una reducción de la dosis en un 30%.

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

Función renal dañada
En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis con un clearance de creatinina de > 10 ml/min. La experiencia en pacientes con una insuficiencia renal grave es limitada.

Pacientes pediátricos
No hay experiencias con Mubetin® en niños y jóvenes.

Pacientes mayores
No hay indicios de que en pacientes mayores se requieran adaptaciones de las dosis (ver FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los otros componentes
- Lactancia
- Trastorno grave de la función hepática (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)
- Ictericia
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones severas del hemograma (disminución de los valores de leucocitos y/o plaquetas a < 3.000/µl ó < 75.000/µl respectivamente
- Intervenciones quirúrgicas mayores dentro de los días anteriores al inicio del tratamiento
- Infecciones, en especial acompañadas de leucocitopenia
- Vacunación contra la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Mielosupresión
En pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina, se puede producir mielosupresión. En el caso de una mielosupresión originada por el tratamiento, se deben controlar los leucocitos, trombocitos, las plaquetas, la hemoglobina y los neutrófilos por lo menos semanalmente. Antes de comenzar con el siguiente ciclo terapéutico, es recomendable tener los siguientes valores: leucocitos y/o plaquetas > 4.000/µl ó >100.000/µl respectivamente.

Infecciones
Se describieron infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En casos aislados, las infecciones estaban ligadas a hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia y/o linfopenia después de un tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más propensos a infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina, consultar a un médico en caso de comprobar síntomas de infección como fiebre o trastornos respiratorios.

Reacciones cutáneas
Se describieron distintas reacciones cutáneas. Entre estos eventos, se cuentan exantemas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema buloso. Algunos eventos aparecieron con el uso de clorhidrato de bendamustina en combinación con otras terapias antineoplásicas, de modo que no se conoce la conexión exacta. Eventualmente las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y empeorarse con el avance del tratamiento. En caso de que las reacciones cutáneas sean progresivas, interrumpir o suspender el tratamiento con Mubetin®. En caso de reacciones cutáneas graves con sospecha de una conexión causal con el clorhidrato de bendamustina, suspender el tratamiento.

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

Náuseas, vómitos
Para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, se puede administrar un antiemético.

Síndrome de lisis tumoral
En pacientes en estudios clínicos, se describió la presencia de síndrome de lisis tumoral en relación con tratamiento con Mubetin®. Usualmente, comienza dentro de las 48 horas después de la primera dosis de Mubetin® y puede llevar a una insuficiencia renal aguda y a la muerte sin el tratamiento correspondiente. Entre las medidas preventivas posibles, se cuentan la conservación de una volemia adecuada, un estricto control de la química de la sangre, sobre todo de la concentración de potasio y del nivel de ácido úrico. Se puede considerar la utilización de allopurinol en las primeras una a dos semanas de tratamiento con Mubetin®, pero no establece una medida estándar. En caso de una administración simultánea de bendamustina y allopurinol, se informaron algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Anafilaxia
Con frecuencia aparecieron reacciones a una infusión de clorhidrato de bendamustina estudios clínicos. Los síntomas son en general de tipo leve y comprenden fiebre, escalofríos; prurito y exantema. En casos aislados, se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe consultar a los pacientes después del primer ciclo terapéutico respecto de síntomas que hacen suponer una reacción a una infusión. En caso de pacientes en los que ya aparecieron reacciones tempranas a una infusión, se deben considerar pare los demás ciclos terapéuticos medidas para evitar reacciones graves, por ejemplo, la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes con reacciones alérgicas (de tipo alérgico de grado 3 o más graves no fueron expuestos nuevamente, al principio activo ("rechallenged").

