República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5544-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-53275541-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ESEVARIL / BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg; aprobada por Certificado Nº 56.905.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ESEVARIL / BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg; los nuevos proyectos de

rótulo obrantes en los documentos IF-2021-56739096-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-56738940-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-56738878-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-56738781-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-56738719-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-56738650-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-56738567-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-56738476-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56.905, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-53275541-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.28 23:15:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.28 23:15:56 -03:00

Proyecto de rótulo: Etiqueta ESEVARIL® 100 mg

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 100 mg**
Polvo liofilizado inyectable

Industria argentina

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 100

mg. Conservación: ver prospecto adjunto

Certificado Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento: **TUTEUR**

S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56739096-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT PRIM 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:52 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:53 -03:00

Proyecto de rótulo: Etiqueta ESEVARIL® 25 mg

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 25 mg**
Polvo liofilizado para inyectable

Industria argentina

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 25

mg. Conservación: ver prospecto adjunto

Certificado Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento: **TUTEUR**

S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738940-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT PRIM 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:22 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:22 -03:00

Proyecto de rótulo secundario: ESEVARIL® 25 mg

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 25 mg**
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Vía de administración intravenosa

Envase con 1 frasco ampolla

Cada frasco ampolla contiene**:** Bendamustina clorhidrato 25 mg. Excipientes: Manitol c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz.

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 Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: *Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2 y 4 frascos ampolla*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738878-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT SEC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:09 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:27:10 -03:00

Proyecto de rótulo secundario: ESEVARIL® 100 mg

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 100 mg**
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Vía de administración intravenosa

Envase con 1 frasco ampolla

Cada frasco ampolla contiene**:** Bendamustina clorhidrato 100 mg. Excipientes: Manitol c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz.

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 Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: *Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2 y 4 frascos ampolla*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738781-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT SEC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:56 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:57 -03:00

Proyecto de rótulo secundario: ESEVARIL® 25 mg uso hospitalario exclusivo

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 25 mg**
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Vía de administración intravenosa

Envase con 10 frascos ampolla (uso hospitalario exclusivo).

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 25 mg. Excipientes: Manitol c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz.

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 Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738719-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT SEC UHE 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:45 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:46 -03:00

Proyecto de rótulo secundario: ESEVARIL® 100 mg uso hospitalario exclusivo

ESEVARIL®
***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 100 mg**
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Vía de administración intravenosa

Envase con 10 frascos ampolla (uso hospitalario exclusivo).

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 100 mg. Excipientes: Manitol c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C. Proteger de la luz.

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 Nº: 56905

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738650-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 ROT SEC UHE 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:30 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ESEVARIL®

***BENDAMUSTINA CLORHIDRATO* 25 mg y 100 mg**

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina
Vía de administración intravenosa

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de ***ESEVARIL®* 25 mg** contiene**:** Bendamustina clorhidrato 25 mg. Excipientes: Manitol.
Cada frasco ampolla de ***ESEVARIL®* 100 mg** contiene**:** Bendamustina clorhidrato 100 mg. Excipientes: Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico alquilante.
Código ATC: L01AA09

INDICACIONES
ESEVARIL® está indicado como:

- Tratamiento de primera línea en pacientes con **Leucemia Linfocítica Crónica** (Estadio B o C de Binet) cuando la terapia de combinación con fludarabina no es apropiada.
- Monoterapia en pacientes con **Linfoma no Hodgkin** indolente que ha avanzado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab.
- Tratamiento de primera línea de **Mieloma Múltiple** (Estadio II con progreso o Estadio III de Durie-Salmon), en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son aptos para el trasplante autólogo de células madre y que presentan neuropatía clínica en el momento del diagnóstico, impidiendo el uso de talidomida o bortezomib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Bendamustina clorhidrato es un agente antitumoral químicamente relacionado con los agentes alquilantes como ciclofosfamida y clorambucilo, pero que incorpora un anillo benzimidazólico que le otorga a la molécula propiedades como análogo de las purinas. Se caracteriza por una actividad bifuncional, aunque su mecanismo preciso de acción persiste desconocido.
Bendamustina se caracteriza por una actividad bifuncional. Por un lado, induce a la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53 con un efecto dañino para el ADN más pronunciado y de mayor duración comparado con otros agentes alquilantes. Además, promueve a "la catástrofe mitótica" (alteración de la división celular) mediante la regulación en menos de los puntos de control mitóticos, ofreciendo potencialmente la razón de su actividad antitumoral en pacientes resistentes y recurrentes a la quimioterapia. Bendamustina es activa contra células en división y en estado quiescente.
Eficacia clínica
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/m^2 por vía intravenosa 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 sobrevida libre de progresión (SLP) significativamente mayor que los pacientes tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, p <0,0001 en el último seguimiento). Desde el punto de vista estadístico, la sobrevida global (SG) no fue significativamente diferente (mediana no alcanzada). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses en el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tratamiento con BEN y 6 meses con CLB (p <0,0001). La evaluación de la seguridad en ambos grupos de tratamiento no reveló efectos indeseables inesperados, 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 estudios 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 120 mg/m^2 por vía intravenosa 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 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 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 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 76% con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 semanas [IC 95% 22,1-43,1]).

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). El tratamiento de primera línea con Bendamustina clorhidrato en combinación con prednisona (BP) fue comparada con el tratamiento con melfalan y prednisona (MP). Ni la elegibilidad al trasplante o la presencia de comorbilidad específica jugaron un rol para la inclusión en el estudio. Se administró Bendamustina clorhidrato en dosis de 150 mg/m^2 por vía intravenosa en los días 1 y 2 o merfalán en dosis de 15 mg/m^2 por vía intravenosa 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 SLP media mayor que los pacientes tratados con MP (15 [IC 95% 12-21] frente a 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 SG no fue significativa (35 meses en el tratamiento con BP frente a 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.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

La vida media de eliminación $t_{½}$ de Bendamustina clorhidrato luego de 30 minutos de infusión intravenosa de 120 mg/m^2 de área de superficie corporal en 12 pacientes fue 28,2 minutos.

El volumen central de distribución luego de 30 minutos de infusión intravenosa fue 19,3 litros. Bajo condiciones de estado estacionario, luego de una inyección intravenosa en bolo, el volumen de distribución fue de 15,8 a 20,5 litros.

Más del 95% del principio activo se encuentra unido a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Metabolismo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Una vía principal de *clearance* de Bendamustina clorhidrato es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina.
La formación de N-desmetil-bendamustina y gama-hidroxi-bendamustina por el metabolismo hepático involucra a las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2. Otra vía principal del metabolismo de Bendamustina clorhidrato implica la conjugación con glutatión.
Bendamustina clorhidrato no inhibe *in vitro* a las CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4.

Eliminación

El *clearance* total medio luego de 30 minutos de infusión intravenosa de 120 mg/m^2 de área de superficie corporal en 12 pacientes fue 639,4 ml/min. Aproximadamente 20% de la dosis administrada fue recuperada en la orina de 24 horas. Las cantidades excretadas en la orina siguen el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > Bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil-bendamustina. En la bilis, son eliminados principalmente los metabolitos polares (conjugados).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30-70% de compromiso tumoral en el hígado e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica <1,2 mg/dl), el comportamiento farmacocinético no se modificó. No se observó diferencia significativa con pacientes con función hepática y renal normales con respecto a $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{½}$, volumen de distribución y *clearance*. El AUC y el *clearance* corporal total de Bendamustina clorhidrato se correlacionan inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con *clearance* de creatinina (Clcr) >10 ml/min incluyendo pacientes diálisis dependientes, no se observó diferencia significativa con los con función hepática y renal normales con respecto a $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{½}$, volumen de distribución y *clearance*.

Pacientes de edad avanzada

Se incluyeron pacientes de hasta 84 años en estudios farmacocinéticos. La edad avanzada no influyó en la farmacocinética de Bendamustina clorhidrato.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La infusión debe ser administrada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.
La administración se realiza por infusión intravenosa durante 30-60 minutos.
Un mal funcionamiento de la médula ósea se encuentra relacionado con un aumento de toxicidad hematológica inducida por quimioterapia.
El tratamiento no se debe iniciar si los valores de leucocitos y/o plaquetas se encuentran reducidos a <3000/µl o <75000/µl, respectivamente.

Monoterapia para Leucemia Linfocítica Crónica

100 mg/m^2 de área de superficie corporal (ASC) de ***ESEVARIL®*** los días 1 y 2, cada 4 semanas.

Monoterapia para Linfoma no Hodgkin indolente refractario a rituximab

120 mg/m^2 ASC de ***ESEVARIL®*** los días 1 y 2, cada 3 semanas.

Mieloma Múltiple

120-150 mg/m^2 ASC de ***ESEVARIL®*** los días 1 y 2, 60 mg/m^2 ASC de prednisona por vía intravenosa o por vía oral en los días 1 a 4, cada 4 semanas.

El tratamiento debe ser interrumpido o retrasado si los valores de leucocitos y/o plaquetas se han reducido a <3000/µl o <75000/µl, respectivamente. El tratamiento puede ser reestablecido luego de que los valores de leucocitos hayan aumentado a >4000/µl y los de plaquetas a >100000/µl.
El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza luego de 14 a 20 días con recuperación después de 3 a 5 semanas. Se recomienda el monitoreo estricto del recuento sanguíneo en los intervalos libres de tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En el caso de toxicidades no hematológicas, las reducciones de dosis deben estar basadas en el peor grado de toxicidad en el ciclo precedente. Se recomienda una reducción del 50% de la dosis en caso de toxicidad grado 3. La interrupción del tratamiento es recomendada en caso de toxicidad grado 4.
Si un paciente requiere una modificación de dosis, esta debe ser calculada individualmente y administrada en los días 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En base a la información farmacocinética, no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica <1,2 mg/dl). Se recomienda una reducción del 30% de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica 1,2-3,0 mg/dl). No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).

Insuficiencia renal

En base a la información farmacocinética, no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con Clcr ≥10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Pacientes pediátricos

No hay experiencia en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencia de la necesidad de realizar ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Reconstitución/Preparación para la administración intravenosa

Durante la manipulación de Bendamustina clorhidrato se debe evitar la inhalación, el contacto con la piel o mucosas (utilizar guantes y ropa de protección). Las zonas contaminadas del cuerpo deben ser enjuagadas con agua y jabón, y los ojos 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.
El polvo liofilizado debe ser reconstituido con agua para inyección, diluido con solución de cloruro de sodio para inyección 0,9% (NaCl 0,9%) y luego administrado a través de infusión intravenosa. Debe utilizarse técnica aséptica.

1-Reconstitución

Reconstituir cada frasco ampolla de ***ESEVARIL®*** conteniendo 25 mg de Bendamustina clorhidrato en 10 ml de agua para inyección con agitación.
Reconstituir cada frasco de ***ESEVARIL®*** conteniendo 100 mg de Bendamustina clorhidrato en 40 ml de agua para inyección con agitación.
Agitar bien para obtener una solución clara, incolora o ligeramente amarilla. El polvo liofilizado deberá disolverse completamente en 5-10 minutos. Si se observan partículas extrañas, coloración intensa, el producto no se debe usar.
El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg/ml de Bendamustina corhidrato y debe ser una solución transparente e incolora.

2-Dilución

Una vez obtenida la solución transparente (generalmente 5-10 minutos) diluir inmediatamente la dosis total recomendada de ***ESEVARIL®*** con NaCl 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.
ESEVARIL® debe ser diluido solo con NaCl 0,9%.

3-Administración

La solución debe ser administrada mediante infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.
Los frascos son para un solo uso.
Cualquier producto sin utilizar o material de descarte debe ser desechado de acuerdo con los requerimientos locales.

Estabilidad de la solución

El polvo debe ser reconstituido y diluido inmediatamente luego de la apertura del frasco.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ESEVARIL® no contiene conservantes antimicrobianos. La solución deberá ser preparada lo más cerca posible del momento de la administración. Una vez diluido en NaCl 0,9%, ***ESEVARIL®*** debe ser administrado en forma inmediata. Luego de la reconstitución y dilución, la estabilidad química y física se ha demostrado durante 3 horas a 25°C/60% Humedad Relativa, y durante 24 horas entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión. La administración de ***ESEVARIL®*** debe ser completada en este período.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Bendamustina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Lactancia materna.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión severa de la médula ósea y alteraciones severas en el recuento sanguíneo (valores de leucocitos y/o plaquetas <3000/µl o <75000/µl, respectivamente).
- Cirugía mayor menos de 30 días antes del inicio del tratamiento.
- Infecciones, especialmente aquellas que impliquen leucocitopenia.
- Vacunación contra la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

En estudios clínicos recientes se ha observado un aumento de mortalidad asociado a la administración de Bendamustina clorhidrato con combinaciones no aprobadas o para indicaciones no autorizadas. Los casos con desenlace fatal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas) y toxicidad cardíaca, neurológica y respiratoria.

Mielosupresión

Los pacientes tratados con Bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En el caso de mielosupresión relacionada al tratamiento deben monitorearse, al menos semanalmente, los valores de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. Previo al inicio del próximo ciclo de tratamiento, se recomiendan los siguientes parámetros: valores de leucocitos y/o plaquetas >4000/µl o >100000/µl, respectivamente.

Infecciones

Se han reportado casos de infecciones graves y fatales con Bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (neumonía y sepsis) y oportunistas como neumonía por *Pneuomocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV).

El tratamiento con Bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (<600/µl) con recuentos bajos de linfocitos CD4 (<200/µl) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenía es más pronunciada cuando Bendamustina clorhidrato se administra concomitantemente con rituximab.

Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos linfocitos CD4 son más susceptibles a las infecciones oportunistas después del tratamiento con Bendamustina clorhidrato. En caso de una disminución del recuento de linfocitos CD4 (<200/µl) se debe considerar la profilaxis para 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 signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones oportunistas.

Reactivación de hepatitis B

Se ha producido reactivación de hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos después de recibir Bendamustina clorhidrato. En algunos casos ocurrió insuficiencia hepática aguda o muerte. Antes de iniciar el tratamiento con Bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes presentan infección por VHB. Se debe realizar una interconsulta con especialista en hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con resultado positivo para VHB (incluyendo aquellos con enfermedad activa) y en los que presenten resultado positivo durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con Bendamustina clorhidrato deben ser controlados para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y varios meses después de la finalización.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas incluyendo erupción, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos fatales, con el uso de Bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y que se debe solicitar atención médica inmediata de presentarlos.

Algunas reacciones ocurrieron cuando Bendamustina clorhidrato fue administrada en combinación con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación precisa no se conoce. Ante la aparición de reacciones cutáneas, éstas pueden progresar e incrementar su severidad con la continuación del tratamiento. Si las reacciones cutáneas progresan, el tratamiento con Bendamustina clorhidrato debe ser suspendido o interrumpido. En el caso de reacciones cutáneas graves donde se sospecha la relación con Bendamustina clorhidrato, el tratamiento debe ser interrumpido.

Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con Bendamustina clorhidrato se debe monitorear la concentración sanguínea de potasio. Cuando el potasio sea <3,5 mEq/l, se deben realizar controles del ECG y administrar suplementos de potasio.

Se han notificado casos fatales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con Bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de esta.

Náuseas, vómitos

Se deben administrar antieméticos para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina clorhidrato ha sido reportado en los estudios clínicos. La aparición de este suele ocurrir dentro de las 48 horas desde la primera dosis de Bendamustina Clorhidrato y, sin intervención, puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen un estado adecuado del volumen plasmático y un estrecho monitoreo de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. El uso de alopurinol durante la primera y segunda semana del tratamiento con Bendamustina clorhidrato puede ser considerado, pero no necesariamente de forma estándar. Sin embargo, han ocurrido algunos casos de SSJ y NET cuando Bendamustina clorhidrato y alopurinol fueron administrados concomitantemente.

Anafilaxis

Las reacciones a la infusión de Bendamustina clorhidrato han sido frecuentes en los estudios clínicos. Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En raras ocasiones, han ocurrido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas. Se debe preguntar a los pacientes acerca de los síntomas indicativos de reacciones a la infusión luego de su primer ciclo de tratamiento. Deben ser consideradas medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides, en los ciclos subsiguientes, en los pacientes que presentaron reacciones a la infusión.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas grado 3 o más graves, generalmente, no fueron expuestos nuevamente al medicamento.

Extravasación

En caso de extravasación se debe interrumpir inmediatamente la infusión. La aguja debe ser removida luego de una corta aspiración. El área afectada o tejido debe ser enfriado y el brazo elevado. No está claro el beneficio de tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

Se debe considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que se sospeche LMP, se deben 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 aquéllos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

PRECAUCIONES

Interacción con otras drogas

No se han llevado a cabo estudios de interacción *in vivo.*

Cuando Bendamustina clorhidrato se administra en combinación 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 general del paciente o altere la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de Bendamustina clorhidrato.

La combinación de Bendamustina clorhidrato con ciclosporina o tacrolimus puede resultar en una inmunosupresión excesiva con riego de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos y aumentar el riesgo de infección, la cual puede conducir a la muerte. Este riesgo se incrementa en pacientes que ya se encuentran inmunosuprimidos por su enfermedad de base.

El metabolismo de Bendamustina clorhidrato involucra a la isoenzima CYP1A2. Por lo tanto, existe una interacción potencial con inhibidores de CYP1A2 como la fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información suficiente sobre el uso de Bendamustina clorhidrato en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos Bendamustina clorhidrato fue letal para el embrión/feto, teratogénica y genotóxica. Bendamustina clorhidrato no debe ser utilizada durante el embarazo, a menos que sea claramente necesaria. La madre debe ser informada acerca del riesgo para el feto.

Lactancia

No se conoce si Bendamustina clorhidrato pasa a la leche materna, por lo tanto, se encuentra contraindicada durante la lactancia. La lactancia debe ser discontinuada durante el tratamiento con Bendamustina clorhidrato.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Bendamustina clorhidrato es teratogénica y mutagénica.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos antes y después del tratamiento con Bendamustina clorhidrato.

Se debe aconsejar a los hombres iniciando el tratamiento con Bendamustina clorhidrato no procrear durante y hasta 6 meses después del mismo. Se debe aconsejar acerca de la conservación de esperma, previo al tratamiento con Bendamustina clorhidrato, debido a la posibilidad de esterilidad irreversible.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se han reportado ataxia, neuropatía periférica 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, y evitarlas si experimentan estos síntomas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero apreciadas en animales con exposiciones a niveles similares a los de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

-Investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

-Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.
Estudios en animales demostraron que Bendamustina clorhidrato es embriotóxica y teratogénica.
Carcinogénesis y mutagénesis
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 frecuentes observadas durante el tratamiento con Bendamustina clorhidrato fueron reacciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre) y gastrointestinales (náuseas, vómitos).
La siguiente tabla refleja los datos observados durante los estudios clínicos realizados con Bendamustina clorhidrato.

MedDRA Sistema de clasificación por órganos	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥1/100 a<1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100**	**Raras ≥ 1/10000 a <1/1000**	**Muy raras <1/10000**
Infecciones e infestaciones	Infecciones* Infecciones oportunistas (herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por *Pneumocystis jirovencii*	Sepsis	Neumonía primaria atípica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico Leucemia mieloide aguda		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia* Trombocitopenia Linfopenia	Hemorragia Anemia Neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio Mareo		Somnolencia Afonía	Disgeusia Parestesia Neuropatía sensorial periférica Síndrome anticolinérgico Desórdenes neurológicos Ataxia Encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones Angina de pecho Arritmia	Derrame pericárdico Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca		Taquicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión		Insuficiencia circulatoria	Flebitis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

				aguda	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Diarrea Constipación Estomatitis			Esofagitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia Trastornos cutáneos* Urticaria		Eritema Dermatitis Prurito Erupción macular-papilar Hiperhidrosis	
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas		Amenorrea			Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Inflamación de la mucosa Fatiga Fiebre	Dolor Escalofríos Deshidratación Anorexia			Falla multiorgánica
Investigaciones complementarias	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. AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa

Reacciones adversas de frecuencia no conocida:
Trastornos cardíacos: fibrilación auricular.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: neumonitis, hemorragia alveolar pulmonar.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos en tratamiento en combinación con rituximab.
Tratarnos hepatobiliares: insuficiencia hepática.
Trastornos renales y urinarios: falla renal.
La relación CD4/CD8 puede verse reducida. Se ha observado una reducción del recuento de linfocitos. El riesgo de infección (p. ej., 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 el tratamiento con Bendamustina clorhidrato.

SOBREDOSIFICACIÓN
Después de la aplicación de Bendamustina clorhidrato durante 30 minutos cada 3 semanas, la máxima dosis tolerada (DMT) fue de 280 mg/m^2. Las reacciones cardíacas 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/m^2. La toxicidad limitante de la dosis fue trombocitopenia grado 4. En este esquema, la toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No existe un antídoto específico. Se pueden realizar trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o administrar factores de crecimiento hematológicos como medida para controlar las reacciones adversas hematológicas.
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 Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACION
ESEVARIL® debe ser conservado a temperatura ambiente inferior a 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 horas a 25°C/60% Humedad Relativa y durante 24 horas entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión.

PRESENTACION
***ESEVARIL®* 25 mg y 100 mg**: 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 Nº: 56905
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738567-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:15 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:26:16 -03:00

Proyecto de Información para pacientes

ESEVARIL®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración intravenosa

Lea esta guía de *ESEVARIL®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *ESEVARIL®* y para qué se utiliza?

ESEVARIL® es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).
ESEVARIL® se utiliza solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Leucemia Linfocítica Crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- Linfomas no Hodgkin, que no han respondido, o han respondido solo durante un período de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- Mieloma Múltiple, si para usted no son adecuados tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *ESEVARIL®*?

No utilice *ESEVARIL®*:

- Si es alérgico a Bendamustina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (***ver ítem 7***).
- Durante la lactancia. Si el tratamiento con ***ESEVARIL®*** es necesario durante la lactancia debe dejar de amamantar (ver sección ***Embarazo, lactancia y fertilidad***).
- Si padece una disfunción hepática grave.
- Si presenta coloración amarillenta de la piel o la zona blanca de los ojos causada por problemas hepáticos o de la sangre (ictericia).
- Si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) con alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre.
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores al inicio del tratamiento.
- Si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucopenia).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- En combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes o durante el tratamiento con ***ESEVARIL®:***

- En caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para producir células sanguíneas. Su médico le controlará el número de glóbulos blancos y plaquetas en sangre antes de iniciar ***ESEVARIL®***, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre estos.
- En caso de infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe contactar a su médico.
- Si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con ***ESEVARIL®***, las cuales pueden incrementar en intensidad.
- En caso de erupción o ampollas rojas o liliáceas y dolorosas en la membrana mucosa (p. ej., boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej., bronquitis) y/o fiebre.
- Si presenta una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves el ritmo cardíaco.
- Si presenta dolor en la zona lumbar o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que el organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir fallas en el funcionamiento del riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de ***ESEVARIL®***. Su médico se asegurará de que está adecuadamente hidratado y podría recetarle otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- En caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves en la infusión del primer ciclo de tratamiento.
- Si durante el tratamiento presenta visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad del habla, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en el modo en que camina o problemas con el equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de la sensibilidad, pérdida de memoria o confusión informe a su médico. Todos estos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tenía estos síntomas antes del tratamiento con Bendamustina, informe a su médico sobre cualquier cambio que experimente.
- Si presenta alguna mancha rojiza sobreelevada, lesión plana, pálida o amarillenta similar a una cicatriz, protuberancia rosada, brillosa y nacarada o úlcera que no cicatriza en la piel.

Se ha observado en estudios clínicos un incremento del riesgo de algunos cánceres de piel en pacientes que recibían Bendamustina. Su médico le realizará un examen periódico de la piel.

Uso de *ESEVARIL®* con otros medicamentos
Informe a su médico, si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo los adquiridos sin receta.
Si se utiliza ***ESEVARIL®*** en combinación con medicamentos que inhiben la formación de células en la médula ósea, se puede intensificar este efecto.
Si se utiliza ***ESEVARIL®*** en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, se puede intensificar este efecto.
Los citostáticos pueden reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos y aumentan el riesgo de infección tras la vacunación de las mismas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo
Bendamustina puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere necesario. Si recibe este tratamiento, su médico le explicará el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para su hijo. Se recomienda la consulta genética.

Fertilidad
Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con ***ESEVARIL®***. Si queda embarazada durante el tratamiento con ***ESEVARIL®***, deberá Informar Inmediatamente a su médico y buscar consejo genético.
Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con Bendamustina y hasta 6 meses después del mismo. Existe el riesgo de que el tratamiento con Bendamustina produzca esterilidad permanente; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Lactancia
ESEVARIL® no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con ***ESEVARIL®*** durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y uso de máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. No conduzca vehículos ni utilice maquinas si experimenta reacciones adversas como mareo o falta de coordinación.

3. ¿Cómo utilizar *ESEVARIL®*?

ESEVARIL® sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de cánceres de sangre. Su médico le administrará la dosis exacta de ***ESEVARIL®*** y tomará las precauciones necesarias.
Su médico le administrará la solución para infusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una infusión breve durante 30 a 60 minutos, ya sea sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos.
No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a determinados niveles.
Su médico le realizará estudios de sangre periódicamente para controlar estos valores.
El tratamiento finalizará si la cifra leucocitos y/o de plaquetas es inferior a determinados niveles. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y/o plaquetas hayan aumentado.

Insuficiencia renal o hepática: Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento del hígado (sobre un 30% en caso de deterioro moderado del funcionamiento hepático). No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función renal. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Duración del tratamiento
No está definida una duración del tratamiento con ***ESEVARIL®***. La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.
Si le preocupa algo o tiene alguna duda sobre el tratamiento con ***ESEVARIL®***, hable con su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si toma más *ESEVARIL®* del que debe
Su médico decidirá la dosis que le será administrada. Por lo tanto, es poco probable que se produzca una sobredosis.

Si olvidó tomar *ESEVARIL®*
Si olvida una dosis de ***ESEVARIL®***, normalmente su médico proseguirá con la pauta posológica normal.

Si interrumpe el tratamiento con *ESEVARIL®*
Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *ESEVARIL®*?

Al igual que todos los medicamentos ***ESEVARIL®*** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Algunas de las reacciones mencionadas a continuación pueden encontrarse después de que su médico le haya realizado unos análisis.

En casos muy raros se han observado alteraciones graves en el sitio de administración (debido al daño celular que resulta en la muerte prematura de las células) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravascular). Si se administra ***ESEVARIL®*** fuera de la vena, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias de la administración de esta forma pueden ser dolor y problemas de curación de la piel.
El efecto adverso limitante de la dosis de ***ESEVARIL®*** es la alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea puede dar lugar a bajos niveles de células sanguíneas, que aumentan en el riesgo de infección, anemia o hemorragias.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**:**

- Reducción de glóbulos blancos (células de defensas de la sangre).
- Reducción de hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno por el cuerpo).
- Reducción de plaquetas (células sanguíneas que colaboran en la coagulación).
- Infecciones.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Inflamación de las mucosas.
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto de desecho que normalmente se elimina por el riñón).
- Aumento de la concentración sanguínea de urea (un producto de desecho que normalmente se elimina por el riñón)
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)**:**

- Sangrado (hemorragia).
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas que mueren y liberan su contenido al torrente circulatorio.
- Disminución de los glóbulos rojos que se manifiesta con palidez, cansancio y/o dificultad para respirar (anemia).
- Disminución de los neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) que resulta en un mayor riesgo de tener infecciones (neutropenia).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Reacciones de hipersensibilidad, como reacción alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria.
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT que pueden indicar inflamación o daño en las células del hígado.
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima fabricada principalmente en el hígado y los huesos).
- Aumento de la bilis en sangre (una sustancia generada durante la normal degradación de las células rojas de la sangre).
- Reducción de potasio sanguíneo
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca.
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia).
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión).
- Alteración de la función pulmonar.
- Diarrea.
- Constipación.
- Úlceras en la boca (estomatitis).
- Pérdida de apetito.
- Caída del cabello.
- Alteraciones cutáneas.
- Ausencia de menstruación (amenorrea).
- Dolor.
- Insomnio.
- Escalofríos.
- Deshidratación.
- Mareos.
- Erupción en la piel con picazón (urticaria).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Acumulación de líquido en la membrana que recubre el corazón (líquido en el espacio pericárdico).
- Producción ineficaz de todas las células de la sangre.
- Leucemia aguda.
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio).
- Insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas)**:**

- Infección de la sangre (sepsis).
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas).
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides).
- Somnolencia.
- Pérdida de voz (afonía).
- Insuficiencia circulatoria aguda (falla en la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco que no permite mantener el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, y la eliminación de toxinas).
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Inflamación de la piel (dermatitis).
- Picazón (prurito).
- Erupción cutánea (exantema maculoso).
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Reducción en la función de la médula ósea que puede hacer que se sienta mal o aparecer en los análisis de sangre.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10000 personas)**:**

- Infección de los pulmones causada por ciertas bacterias (neumonía atípica).
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre (hemólisis).
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico).
- Alteración del sentido del gusto (disgeusia).
- Alteración de la sensibilidad (parestesias).
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica).
- Síndrome anticolinérgico con síntomas como aumento de la frecuencia cardíaca, agitación sequedad de la piel, retención de orina.
- Trastornos neurológicos.
- Falta de coordinación (ataxia).
- Inflamación del cerebro (encefalitis).
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).
- Inflamación de las venas (flebitis).
- Formación de tejido anormal en los pulmones que causa dificultad respiratoria (fibrosis de los pulmones).
- Inflamación hemorrágica del esófago (esofagitis hemorrágica).
- Hemorragia gástrica o intestinal.
- Esterilidad.
- Falla multiorgánica.

Efectos adversos no conocidos (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)**:**

- Falla renal.
- Falla hepática.
- Ritmo cardíaco irregular y normalmente rápido (fibrilación atrial).
- Erupción o ampollas rojas o liliáceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, afecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Inflamación de los pulmones (neumonitis).
- Sangrado en los pulmones.

Ha habido comunicaciones de casos de cáncer (síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con Bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con Bendamustina.

Contacte a su médico o busque atención médica Inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):
Erupciones de la piel graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Éstos pueden aparecer como máculas o manchas circulares rojizas parecidas a una diana a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ser precedidos por fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe.
Erupción diseminada, alta temperatura corporal, ganglios linfáticos agrandados y otras alteraciones en los órganos (reacción al medicamento asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no incluido en esta guía, por favor informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si no aparecen en esta guía. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con *ESEVARIL®*

No existe un antídoto específico. Se pueden realizar trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o administrar factores de crecimiento hematológicos como medida para controlar las reacciones adversas hematológicas.
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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de *ESEVARIL®*

ESEVARIL® debe ser conservado a temperatura ambiente inferior a 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 horas a 25°C/60% Humedad Relativa y durante 24 horas entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión.

7. Información adicional de *ESEVARIL®*

Composición de *ESEVARIL®*
El principio activo es Bendamustina clorhidrato. El excipiente es manitol.
Presentación de *ESEVARIL®*
***ESEVARIL®/Bendamustina clorhidrato,* 25 mg y 100 mg**: Envases conteniendo 1, 2, 4 y 10* frascos ampolla. (**Uso hospitalario exclusivo*)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.aro 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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunícate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56905

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-56738476-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-53275541 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:25:59 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:25:59 -03:00