



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-95606372-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-95606372-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ERIOCHEM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERIOTIB / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.718.

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 N° 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 modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ERIOCHEM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

ERLOTIB / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-67216252-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-67216009-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.718, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-95606372-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.14 08:38:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.14 08:38:12 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO
según Disposición. 5904/96**

***ERITIB*[®]
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

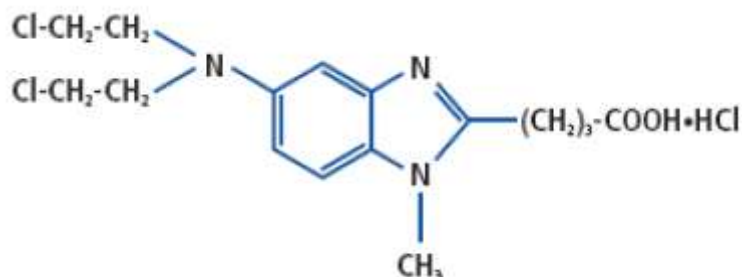
Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa
25 mg y 100 mg
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

FÓRMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de Eriotib [®] de	25 mg	100 mg
Contiene:		
Clorhidrato de Bendamustina	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

Fórmula estructural de Clorhidrato de Bendamustina



Nombre químico:

1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-,
monohydrochloride.

Fórmula molecular

C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂.HCl

Peso molecular: 394.7



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES Y USO

Bendamustina inyectable es una droga alquilante indicada para el tratamiento de pacientes con:

Leucemia linfocítica crónica (LLC). No se ha establecido una eficacia relativa respecto a las terapias de primera línea que no sea otra que el clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin indolente de células B (LNH) que ha progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o regímenes que contengan 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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

-Mecanismo de acción

Bendamustina es un derivado de la mecloretamina bifuncional que contiene un anillo benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con partes nucleofílicas ricas en electrones dando como resultado uniones cruzadas de ADN. El enlace bifuncional covalente puede llevar a la muerte celular a través de varios caminos. La Bendamustina es activa en contra de las células que se dividen y en contra las inactivas. El mecanismo exacto de acción de Bendamustina permanece desconocido.

-Farmacocinética

Absorción

Luego de una dosis única IV de clorhidrato de Bendamustina, la C_{max} ocurre típicamente al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

Distribución

In vitro, el enlace de Bendamustina a las proteínas plasmáticas humanas varió entre 94-96% y fue independiente de la concentración de 1-50 $\mu\text{g/ml}$. La información sugiere que no es probable que Bendamustina se desplace o sea desplazada por drogas que se unen altamente a las proteínas. La sangre en proporciones de concentración plasmática en sangre humana varió de 0.84 a 0.86 sobre una variación de concentración de 10 a 100 $\mu\text{g/ml}$ lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos humanos. En humanos, el volumen de distribución en estado estable (V_{ee}) fue de aproximadamente 25 L.

Metabolismo

La información *in vitro* indica que la Bendamustina es principalmente metabolizada a través de hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Los estudios *in vitro* indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través de CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en el plasma son 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

Los estudios *in vitro* que usan microsomas de hígado humano indican que la Bendamustina no inhibe CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5. La Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en humanos. Los estudios preclínicos con Bendamustina radiomarcada demostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó por excreción principalmente en heces.

El clearance de Bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis única de 120 mg/m² de Bendamustina IV durante 1 hora el intermedio $t_{1/2}$ del compuesto madre es aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente $t_{1/2}$ de M3 y M4 son aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente.

Se espera una escasa o ninguna acumulación plasmática para la Bendamustina administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no hubo un efecto significativo de la insuficiencia renal (Cl Cr 40-80 mL/min, N=31) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no se ha estudiado en pacientes con Cl Cr < 40 ml/min.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, la Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con Cl Cr < 40 ml/min.

Insuficiencia hepática

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no hubo un efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN (Límite Superior Normal), AST \geq LSN a $2,5 \times$ LSN y/o ALP \geq LSN a $5,0 \times$ LSN, N=26) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT $2,5-10 \times$ LSN y bilirrubina total $1,5-3 \times$ LSN) o severa (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN).

Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición a Bendamustina (medido por AUC y C_{max}) en pacientes de edades entre 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C_{max}) no fue significativamente diferente entre los pacientes menores que o mayores de 65 años de edad.

Efecto del género

La farmacocinética de la Bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina no se ha establecido. Basado en una comparación de un estudio cruzado, los sujetos japoneses (n=6) tuvieron en exposiciones promedio que fueron 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia sobre la seguridad y eficacia de Bendamustina en sujetos japoneses no se ha establecido.

-Farmacocinética/Farmacodinamia

Basado en análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de datos de pacientes con LNH, se observó una correlación entre náuseas y C_{max} de Bendamustina.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**Instrucciones de dosificación para LLC**

Dosis recomendada: La dosis recomendada es 100 mg/m^2 administrada en forma intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia para LLC:

La administración de Bendamustina se debe retrasar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica \geq grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado a \leq grado 1 y/o los recuentos hematológicos se han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA) $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$], Bendamustina puede ser reiniciado según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis por toxicidad hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor recurre, reducir la dosis a 25 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor clínicamente significativa reducir la dosis a 50 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Se puede considerar la administración escalonada de la dosis nuevamente en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante.

Instrucciones de dosificación para LNH

Dosis recomendada: La dosis recomendada es 120 mg/m^2 administrados de manera intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por hasta 8 ciclos.

Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia por LNH:

La administración de Bendamustina se debe postergar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa \geq grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a \leq grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA) $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$], se puede reiniciar Bendamustina según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 4 recurre, reducir la dosis a 60 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor recurre, reducir la dosis a 60 mg/m^2 en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Instrucciones de dosificación para Mieloma Múltiple

Clorhidrato de Bendamustina $120 - 150 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal en los días 1 y 2; 60 mg/m^2 de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas.

Reconstitución/preparación para administración intravenosa

- Reconstituir asépticamente cada vial de ERIOTIB® 25 mg con 5 mL de **Agua Estéril para Inyección** y el vial de 100 mg con 20 mL de **Agua Estéril para Inyección**. Agitar bien para que se forme una solución clara, de incolora a amarillo pálido con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/mL. El polvo liofilizado se debe disolver por completo en 5 minutos. Si se observan partículas extrañas, el producto reconstituido no se debe utilizar.
- Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basado en una concentración de 5 mg/mL) y transferir de inmediato a una bolsa de infusión de 500 mL de Solución de Cloruro de Sodio 0,9% (salina normal). Como alternativa a la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% (salina normal), se puede tener en cuenta una bolsa de infusión de 500 ml de Dextrosa 2,5 % / solución de Cloruro de Sodio 0,45%. La concentración final de clorhidrato de bendamustina en la bolsa de infusión debe estar dentro de los 0,2 – 0,6 mg/mL.
- La solución reconstituida se debe transferir a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferir, mezclar completamente los contenidos de la bolsa de infusión. El preparado debe ser una solución clara e incolora a levemente amarilla.
- Usar Agua Estéril para Inyección para la reconstitución y luego Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.
- Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas extrañas y decoloración previa a la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Se debe desechar toda porción sin utilizar de acuerdo con los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

Estabilidad del preparado

Bendamustina no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla se debe preparar tan pronto como sea posible al momento de la administración al paciente.

Una vez diluida con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o con Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerado a (2-8° C), o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30° C) y luz ambiente. Se debe completar la administración de Bendamustina dentro de este período.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por Ej., reacciones de anafilaxia y anafilactoides) a bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Mielosupresión**

Los pacientes tratados con Bendamustina son más propensos a experimentar mielosupresión. En los dos estudios LNH, 98% de los pacientes tuvieron mielosupresión grado 3-4 (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas

con la mielosupresión; cada uno debido a sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En el caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, monitorear leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb), y neutrófilos de cerca. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos se monitorearon cada semana inicialmente. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Los nadires hematológicos pueden requerir demoras en la dosificación si no se ha producido la recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Previo a la iniciación del siguiente ciclo de terapia, el RNA debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

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 VVZ) y citomegalovirus (CMV).

El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar **Linfocitopenia prolongada** ($\leq 600/\mu l$) y recuentos 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 Linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab.

Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos 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 monitoreados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen 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).

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Reacciones a la infusión y anafilaxia.

Las reacciones a la infusión de Bendamustina se han producido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y reacciones cutáneas. En raras instancias la anafilaxia severa y reacciones anafilactoides han ocurrido, particularmente en el segundo y ciclos subsiguientes de la terapia. Monitorear clínicamente y discontinuar la droga por reacciones severas. Se debe preguntar a los pacientes acerca de síntomas sugerentes de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes

que han experimentado reacciones de tipos alérgicas de grado 3 o peores no volvieron a ser expuestos. Se deberían considerar medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en ciclos subsecuentes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2. Se debe considerar la discontinuidad en pacientes con reacciones a la infusión grado 3 ó 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha registrado el Síndrome de Lisis Tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. El comienzo tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, sin intervención, puede conducir a la falla renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener adecuadamente el estado de volumen y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, particularmente los niveles de potasio y ácido úrico. También se ha utilizado el alopurinol durante el inicio de la terapia con Bendamustina. De todos modos, existe un aumento del riesgo de toxicidad severa de la piel cuando Bendamustina y alopurinol se administran concomitantemente.

Reacciones de la piel

Se ha registrado un número de reacciones de la piel en ensayos clínicos y en informes de seguridad post-marketing. Estos eventos han incluido erupción, reacciones tóxicas de piel y exantema bulloso. Algunos eventos se produjeron cuando se administró Bendamustina en combinación con otros agentes anti cáncer, de manera tal que la relación precisa con Bendamustina es incierta.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se ha registrado NET por rituximab. Se han registrado casos de Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y NET, algunos fatales, cuando se administró Bendamustina concomitantemente con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

En donde se producen reacciones de la piel, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad con el posterior tratamiento. Por esto, se debe monitorear de cerca a los pacientes con reacciones severas en la piel. Si las reacciones de piel son severas o progresivas, se debe detener o discontinuar Bendamustina.

Otras enfermedades malignas

Existen informes de enfermedades pre-malignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que se han tratado con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia con Bendamustina no se ha determinado.

Uso en el embarazo

Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las dosis simples intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causaron un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y disminución en el peso corporal fetal.

Otros: se ha informado aumento de la mortalidad en tratamientos combinados no aprobados o en indicaciones no aprobadas.

REACCIONES ADVERSAS

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 349 pacientes que participaron en un ensayo activamente-controlado (N=153) para el

tratamiento de LLC y dos estudios de grupo único (N=176) para el tratamiento de LNH indolente de células B. Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variadas, los promedios de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los promedios en ensayos clínicos de otra droga, y puede no reflejar los promedios observados en la práctica.

Se han asociado las siguientes reacciones adversas serias con Bendamustina en ensayos clínicos y se discuten en mayor detalle en otras secciones.

- Mielosupresión
- Infecciones
- Reacciones a la infusión y anafilaxia
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Reacciones de la piel

Otras enfermedades malignas.

Experiencia de ensayos clínicos en LLC

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 153 pacientes. Bendamustina se estudió en un ensayo activo-controlado. La población era de 45-77 años de edad, 63% masculinos, 100% blancos, y que no tuvieron tratamiento previo para LLC. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m² intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Se registraron las reacciones adversas de acuerdo al Criterio Común de Toxicidad v 2.0. (CCT v 2.0.) del Instituto Nacional de Cáncer (INC). En el estudio clínico aleatorio de LLC, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo Bendamustina que ocurrieron con una frecuencia mayor que 15% fueron pirexia (24%), náusea (20%) y vómito (16%).

Otras reacciones adversas observadas frecuentemente en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad bucal; somnolencia; tos; constipación; dolor de cabeza; inflamación de la mucosa y estomatitis.

Se registró empeoramiento de la hipertensión en 4 pacientes tratados con Bendamustina en el estudio clínico aleatorio de LLC y ninguno se trató con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como crisis hipertensivas y se manejaron con medicación oral y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevan a estudiar la discontinuidad de los pacientes que reciben Bendamustina fueron hipersensibilidad (2 %) y pirexia (1 %).

La Tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, sin considerar su atribución, que se registraron en ≥ 5% de pacientes en cualquiera de los dos grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio LLC.

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.				
	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Clase de órgano del sistema				
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.

	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Clase de órgano del sistema				
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Pírexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la Tabla 2 se describen los valores de las pruebas de laboratorio hematológicas de grado 3 y 4 mediante el grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio de LLC. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores vistos en pacientes tratados con Bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos a 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina comparado con 6% de pacientes que recibieron clorambucilo.

Tabla 2: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Clorambucilo en el estudio clínico aleatorio para LLC.

Anormalidades de laboratorio	Bendamustina N=150		Clorambucilo N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el estudio clínico aleatorio LLC, 34% de los pacientes tuvieron incrementos de la bilirrubina, algunos sin elevaciones significativas asociadas de AST y ALT. En 3% de los pacientes hubo un aumento de la bilirrubina de grado 3 ó 4. Los aumentos de AST y ALT de grado 3 ó 4 fueron limitados a 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con Bendamustina pueden también sufrir cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, se debe continuar con el monitoreo de estos parámetros para asegurar que no ocurra un deterioro significativo.

Experiencia de ensayos clínicos en LNH

La información descripta más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B tratado en dos estudios de grupo único. La población tenía de 31 a 84 años de edad, 60% masculinos, y 40% femeninos. La distribución de razas fue de 89% blancos, 7% negros, 3% hispanicos, 1% otros y < 1% asiáticos. Estos pacientes recibieron Bendamustina a una dosis de 120 mg/m² de forma intravenosa en los días 1 y 2 por hasta 8 ciclos de 21 días.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas producidas en al menos 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (≥ 30%) fueron náusea (75%), fatiga (57%), vómito (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas grado 3 ó 4 más comunes (≥ 5%) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una registrada en 5% de los pacientes.

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Todos los grados	Grados 3/4
*Los pacientes pueden haber registrado más de 1 reacción adversa. NOTA: Los pacientes cuentan una sola vez en cada categoría de término preferido y una vez en cada categoría del sistema de clasificación de órganos.		
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Término preferencial	Todos los grados
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad bucal	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el lugar de la infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis Oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
Investigaciones		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)

Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Todos los grados	Grados 3/4
Término preferencial		
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastorno musculoesqueléticos y de tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor de hueso	8 (5)	0
Trastorno del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Vértigos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastorno respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringo-laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Ronquido	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Sequedad de la piel	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4 se describen toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado de CCT, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados. Los valores químicos de laboratorio clínicamente importantes que eran nuevos o empeoraron con respecto a los valores de referencia y ocurrieron en >1% de los pacientes a grado 3 ó 4, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único

combinados fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina en los estudios LNH

Variable hematológica	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grados 3/4
Linfocitos disminuidos	99	94
Leucocitos disminuidos	94	56
Hemoglobina disminuida	88	11
Neutrófilos disminuidos	86	60
Plaquetas disminuidas	86	25

En ambos estudios, las reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, fueron registradas en 37% de los pacientes que recibieron Bendamustina. Las reacciones adversas serias más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia y neumonía. Otras reacciones adversas serias importantes registradas en los ensayos clínicos y/o experiencia post-marketing fueron falla renal aguda, falla cardíaca, hipersensibilidad, reacciones en la piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas serias relacionadas con las drogas registradas en los ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión. Las reacciones adversas que ocurrieron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con Bendamustina fueron hemólisis, disgeusia/trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis, y necrosis de la piel.

Experiencia Post-Marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de post-aprobación de Bendamustina. Debido a que estas reacciones son registradas voluntariamente de una población de medida incierta, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: anafilaxia y reacciones en el sitio de la inyección o infusión incluyendo prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Las reacciones de la piel incluyendo SSJ y TEN se produjeron cuando se administró Bendamustina junto con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes.

Advertencias y precauciones de uso:

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

-Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche LMP, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

-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 aquellos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

INTERACCIONES CON DROGAS

No se han llevado a cabo evaluaciones formales clínicas de las interacciones farmacocinéticas medicamentosas entre Bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y N-demetil-Bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por Ej., Fluvoxamina, ciprofloxacina) poseen el potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por Ej., omeprazol, el fumar) poseen el potencial para disminuir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina e incrementar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o considerar tratamientos alternativos, si es necesario el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores CYP1A2.

El rol de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina no ha sido completamente evaluado. La información *in vitro* sugiere que la P-glucoproteína, proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) y otros transportadores de eflujo pueden tener un rol en el transporte de Bendamustina.

Basado en la información *in vitro*, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo vía las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría D

Bendamustina puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. Una dosis única de Bendamustina desde 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administrada durante la organogénesis causó un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, fisura del paladar, costilla accesoria y deformidades espinales) y disminuyó el peso corporal fetal. Esta dosis no pareció ser maternalmente tóxica y no se evaluaron dosis más bajas. La repetición de la dosificación intraperitoneal en ratones en los días 7-11 de gestación dio como resultado un aumento en las resorciones desde 75 mg/m² (25 mg/kg) y un aumento en las anomalías desde 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a aquellos vistos después de la administración intraperitoneal única. La dosis intraperitoneal única de Bendamustina desde 120 mg/m² (20 mg/kg) en ratas, administrados en los días 4, 7, 9, 11, o 13 causaron letalidad embrionaria y fetal como lo indicó el aumento en las resorciones y la disminución de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas [efecto en la cola, cabeza y herniación de los órganos externos (exonfalo)] e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en ratas a las que se les administró la dosis. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza

esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras la está recibiendo, se debe advertir al paciente del riesgo potencial para el feto.

Madres durante la lactancia

No se sabe si la droga se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes y a la tumorigenicidad demostrada para Bendamustina en estudios en ----- animales, se debe tomar un decisión en cuanto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de Bendamustina en los pacientes pediátricos no se ha establecido.

Uso en geriatría

En estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) y más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica

En un estudio clínico aleatorio de LLC, 153 pacientes recibieron Bendamustina. El promedio de respuesta completa para pacientes menores de 65 años de edad fue del 70% (n = 82) para Bendamustina y del 30% (n=69) para clorambucilo. El promedio de respuesta completa para pacientes de 65 años o de más edad fue del 47% (n=71) para Bendamustina y 22% (n=79) para clorambucilo. En pacientes menores de 65 años de edad, la media de supervivencia sin progreso fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo. En pacientes de 65 años o mayores, la media de supervivencia sin progreso fue de 12 meses en el grupo Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo.

Linfoma no-Hodgkin

La eficacia (Promedio de Respuesta Completa y Duración de Respuesta) fue similar en pacientes < 65 años de edad y pacientes ≥ 65 años. Independientemente de la edad, todos de los 176 pacientes experimentaron por lo menos una reacción adversa.

Insuficiencia renal

No se han llevado cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Bendamustina no se debe utilizar en pacientes con clearance de creatinina < 40 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT $2.5-10 \times$ límite superior normal (LSN) y bilirrubina total $1.5-3 \times$ LSN) o severa (bilirrubina total > 3 LSN).

Efecto sobre el género

No se observaron diferencias clínicas entre géneros en las incidencias totales de reacciones adversas en ninguno de los estudios de LLC o de LNH.

Leucemia linfocítica crónica

En el estudio clínico aleatorio LLC, el tasa de respuesta completa (TRC) para hombres (n=97) y mujeres (n=56) en el grupo Bendamustina fue de 60% y 57%, respectivamente.

La TRC para hombres (n=90) y mujeres (n=58) en el grupo clorambucilo fue de 24% y 28%, respectivamente. En este estudio, la media de supervivencia sin progreso para

hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y 6 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo. Para mujeres, la media de supervivencia sin progreso fue de 13 meses en el grupo de tratamiento con Bendamustina y 8 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin

Las farmacocinéticas de Bendamustina fueron similares en pacientes masculinos y femeninos con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicas relevantes entre géneros en eficacia (TRC y DR).

SOBREDOSIS

La DL₅₀ de clorhidrato de Bendamustina es de 240 mg/m² en ratón y rata. Las toxicidades incluyeron sedación, temblor, ataxia, convulsiones y distrés respiratorio.

A lo largo de toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida registrada fue de 280 mg/m². Tres de los cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días después de la dosis.

Estos cambios incluyeron prolongación del QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones de ST y T (dos pacientes) y bloqueo fascicular anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis con Bendamustina. El manejo de la sobredosis debería incluir medidas generales de apoyo, incluyendo monitoreo de los parámetros hematológicos y ECGs.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Luego de inyecciones intraperitoneales a 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante 4 días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones hembras AB/jena. La administración oral de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es un clastógeno y mutágeno. En un ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo de Ames), se demostró que la Bendamustina aumenta la frecuencia revertida en la ausencia y en presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* y en las células de médula ósea de ratón *in vivo* (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) desde 37,5 mg/m², la dosis más baja evaluada.

Se han registrado deterioro de espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total en pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunas instancias, la espermatogénesis puede retornar en pacientes en remisión, pero esto sólo puede ocurrir varios años después de que se ha discontinuado la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial a sus capacidades reproductivas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Bendamustina en un ensayo multicéntrico controlado, abierto y aleatorio que compara Bendamustina con clorambucilo. El ensayo se llevó a cabo en 301 pacientes sin tratar previamente con estadio B o C de Binet (estadios I - IV de Rai) con LLC que requería tratamiento. El criterio de la necesidad de tratamiento incluyó insuficiencia hematopoyética, síntomas B, enfermedad rápidamente progresiva o riesgo de complicaciones de linfadenopatía voluminosa. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o transformación a leucemia prolinfocítica fueron excluidos del estudio.

Se equilibró la población de pacientes en los grupos de tratamiento con Bendamustina y con clorambucilo con respecto a las siguientes características de referencia: edad (media 63 vs. 66 años), sexo (63% vs. 61% masculinos), estadio de Binet (71% vs. 69% Binet B), linfadenopatía (79% vs. 82%), agrandamiento del bazo (76% vs. 80%), agrandamiento hepático (48% vs. 46%), médula ósea hiperclonal (79% vs. 73%), síntomas "B" (51% vs. 53%), recuento de linfocitos (media $65,7 \times 10^9/L$ vs. $65,1 \times 10^9/L$) y concentración sérica de dehidrogenasa láctica (media 370,2 vs. 388,4 U/L). Noventa y nueve por ciento de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron confirmación inmuno-fenotípica de CLL, (CD5, CD23, y tanto CD19 como CD20 o ambos).

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir Bendamustina a 100 mg/m^2 , administrados de forma intravenosa en un período de 30 minutos en los días 1 y 2, o clorambucilo a $0,8 \text{ mg/kg}$ (peso Broca normal) administrados en forma oral en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. El criterio de valoración de la eficacia del promedio de respuesta objetivo y de supervivencia sin progreso se calculó utilizando un algoritmo pre-especificado basado en el criterio del grupo de trabajo del INC para LLC¹.

Los resultados de este estudio abierto y aleatorio demostraron un promedio más elevado de respuesta completa y de supervivencia sin progreso más extensa para Bendamustina comparada con clorambucilo (ver Tabla 5). Los datos de supervivencia no están desarrollados.

Tabla 5: Datos de eficacia para LLC

	Bendamustina (N=153)	Clorambucilo (N=148)	Valor-p
Índice de Respuesta n(%)			
IC = intervalo de confianza			
* RC se definió como recuento de linfocitos periféricos $\leq 4,0 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, hemoglobina $> 110g/L$, sin transfusiones, ausencia de hepatoesplenomegalia palpable, nódulos linfáticos $\leq 1,5$ cm, $< 30\%$ de linfocitos sin nodularidad en médula ósea al menos normocelular y ausencia de síntomas "B". Se requirió el criterio clínico y de laboratorio para mantener un período de al menos 56 días.			
** RNp se definió como se describió para RC con la excepción de que la biopsia de médula ósea muestra nódulos persistentes.			
**/* RP se definió como disminución $\geq 50\%$ en el recuento de linfocitos periférico de los valores de referencia pretratamiento y reducción $\geq 50\%$ en linfadenopatía o reducción $\geq 50\%$ en la medida del bazo o hígado, como también de una de las siguientes mejorías hematológicas: neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, plaquetas $>100 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, hemoglobina $>110g/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia sin transfusiones, por un período de por lo menos 56 días.			
//* SSP se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el progreso o muerte por cualquier causa.			
Índice de respuesta completa	90 (59)	38 (26)	<0,0001
(95% CI)	(51,0; 66,6)	(18,6; 32,7)	
Respuesta completa (RC)*	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta nodular parcial (RNp)**	4 (3)	0	
Respuesta parcial (RP)**/*	73 (48)	37 (25)	
Supervivencia sin progreso **/**/*			
Media, meses (95% IC)	18 (11,7; 23,5)	6 (5,6; 8,6)	
Índice de riesgo (95% IC)	0,27 (0,17; 0,43)		<0,0001

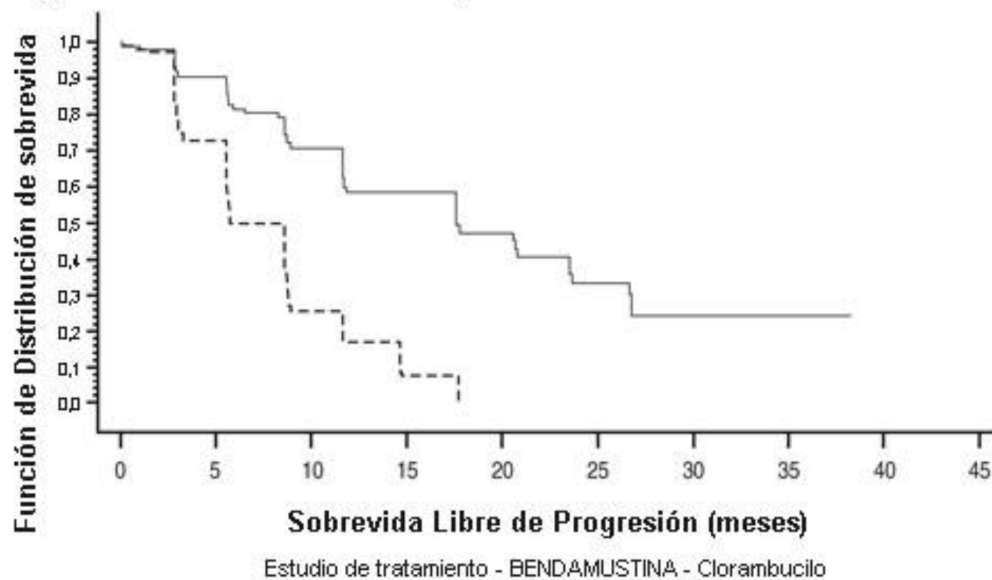
En la Figura 1 se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progreso comparando Bendamustina con clorambucilo.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Figura 1. Sobrevida Libre de Progresión



Linfoma no Hodgkin (LNH)

Se evaluó la eficacia de Bendamustina en un estudio de grupo único de 100 pacientes con LNH indolente de células B que habían progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen que contenía rituximab. Se incluyeron los pacientes que recayeron dentro de los 6 meses ya sea de la primera dosis (monoterapia) o de la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab. Todos los pacientes recibieron Bendamustina de forma intravenosa a una dosis de 120 mg/m², en los días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Se trataron los pacientes por hasta 8 ciclos. La edad media fue de 60 años, el 65% eran varones y el 95% tenían un estado de desempeño de los valores de referencia de la OMS de 0 ó 1. Los principales subtipos de tumores fueron linfoma folicular (62%), linfoma linfocítico difuso pequeño (21%) y linfoma de zona marginal (16%). Noventa y nueve por ciento de los pacientes habían recibido quimioterapia previa, 91% de los pacientes habían recibido terapia alquilante previa, 97% de los pacientes habían sufrido una recaída dentro de los 6 meses desde la primera dosis (monoterapia) o desde la última dosis (régimen de mantenimiento o la terapia de combinación) de rituximab.

La eficacia se basó en las evaluaciones por un comité de revisión independiente ciego (CRI), e incluyó la tasa completa de respuesta (respuesta completa + respuesta completa no confirmada + respuesta parcial) y la duración de la respuesta (DR) que se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Información de eficacia para LNH*

	Bendamustina (N=100)
IC = intervalo de confianza	
* Evaluación del CRI se basa en los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificados (GTI-CR) ² . Las modificaciones de GTI-CR especificaron que una médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplieran todos los demás criterios de RC sería anotada como RP. No fue necesario que la longitud de las muestras de médula ósea sea ≥ 20 mm	
Índice de respuesta (%)	
Índice de respuesta completa (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64,3; 82,3)
Respuesta completa (RC)	13
Respuesta completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta parcial (RP)	57
Duración de la respuesta (DR)	
Media, meses (95% IC)	9,2 meses
	(7,1; 10,8)

Experiencia de ensayos clínicos en 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 melfalano 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/m² i.v. en los días 1 y 2 o melfalano 15 mg/m² i.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.

INFORMACIÓN ÚTIL PARA EL PACIENTE

Reacciones alérgicas (Hipersensibilidad): Se les debe informar a los pacientes la posibilidad de reacciones alérgicas leves o graves y que informen inmediatamente erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o poco después de la infusión.

Mielosupresión: Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que Bendamustina causará una disminución en los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Ellos necesitarán un seguimiento frecuente de estos parámetros. Se los debe instruir para que



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

registren dificultad para respirar, fatiga importante, sangrado, fiebre u otros signos de infección.

Embarazo y lactancia: Bendamustina puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a las mujeres para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y durante 3 meses después de que la terapia con Bendamustina se ha detenido. Los hombres que reciben Bendamustina deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante el mismo período de tiempo. Aconseje a los pacientes para que informen embarazo de inmediato. Aconseje a los pacientes evitar la lactancia mientras estén recibiendo Bendamustina.

Fatiga: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar cansancio y para evitar conducir cualquier vehículo u operar cualquier herramienta peligrosa o maquinaria si ellos experimentan este efecto colateral.

Náuseas y vómito: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar náusea y/o vómito. Los pacientes deben informar náusea y vómito para que se les proporcione el tratamiento sintomático.

Diarrea: Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar diarrea. Los pacientes deben informar sobre diarrea al médico de manera tal que se les pueda administrar el tratamiento sintomático.

Erupción: Advertir a los pacientes que una erupción leve o picazón puede ocurrir durante el tratamiento con Bendamustina. Advertir a los pacientes que informen inmediatamente la erupción grave o si empeora, o la picazón.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A Posadas: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-3330160

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

ERIODIB[®], 25 mg x 1 frasco ampolla.

ERIODIB[®], 100 mg x 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.718

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Revisión: Enero 2022.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95606372 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:57 -03:00



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERIoTIB[®]

CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

25 mg y 100 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

INFORMACION PARA EL PACIENTE

FÓRMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de Eriotib [®] de	25 mg	100 mg
Contiene:		
Clorhidrato de Bendamustina	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.

-Conservar este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

-Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**

-Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

-Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ERIOTIB[®] y para qué se utiliza.
2. Antes usar ERIOTIB[®].
3. Uso de ERIOTIB[®].
4. Posibles efectos adversos.

1. Qué es ERIOTIB[®] y para qué se utiliza.

Eriotib[®] es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).

Eriotib[®] se utiliza solo (monoterapia) o combinada 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 Hodking, que no han respondido sólo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- Mieloma múltiple, si para usted no son adecuados tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

2. Antes usar ERIOTIB®.

No debe usar Eriotib® en las siguientes condiciones:

- Si es alérgico a la bendamustina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en su composición.
- Durante la lactancia, si el tratamiento con Bendamustina es necesario durante la lactancia debe dejar de dar el pecho (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad).
- Si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado).
- Si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o de la sangre (ictericia).
- Si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y 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 del inicio del tratamiento.
- Si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (Leucocitopenia).
- En combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Eriotib®.

- Si presenta empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual.
- En caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para producir las células sanguíneas. Debe controlarse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con Eriotib®, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- En caso de infecciones, si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- Si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con Bendamustina, estas pueden incrementar en intensidad.
- Se recomienda realizar un examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.
- En caso de que aparezcan erupción o ampollas rojas o liliáceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (por 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 padece una enfermedad del corazón (por ej. ataque cardiaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardiaco).
- Si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su 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 un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Bendamustina. Su médico



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

se asegurará de que está adecuadamente hidratado, le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

-En caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Uso de Eriotib[®] con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico, si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos adquiridos sin receta.

Si se utiliza Bendamustina en combinación con medicamentos que inhiben la formación de sangre en la médula ósea, se puede intensificar el efecto sobre la médula.

Si se utiliza Bendamustina 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. Además, los citostáticos aumentan el riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (por ej. Vacunación viral).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico 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 claramente necesario. Si recibe este tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique 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 medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con Eriotib[®]. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Bendamustina, 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; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Se recomienda a los varones tratados con Bendamustina que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes. Antes de empezar el tratamiento debe asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque cabe la posibilidad de que le produzca una esterilidad permanente.

Lactancia

Eriotib[®] no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con Bendamustina durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No conduzca ni utilice maquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

3. Uso de ERIOTIB®.

Utilice este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho.

Bendamustina se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, 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 medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfocítica crónica

Bendamustina 100 mg/m ² de superficie corporal (que se calcula con su peso y altura)	Los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos
---	---

Linfomas no-Hodking

Bendamustina 120 mg/m ² de superficie corporal (que se calcula con su peso y altura)	Los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos
---	---

Mieloma múltiple

Bendamustina 120 - 150 mg/m ² de superficie corporal (que se calcula con su peso y altura)	Los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.
60 mg/m ² de superficie corporal de prednisona IV u oral	los días 1 a 4

El tratamiento finalizará si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) y/o la de plaquetas es inferior a determinados niveles. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y la de plaquetas hayan aumentado.

Insuficiencia renal o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado. No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función del riñón. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

Eriotib® sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de Bendamustina y tomará las precauciones necesarias.

Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Duración del tratamiento

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 Bendamustina, hable con su médico o farmacéutico.

Si olvida una dosis de Bendamustina, normalmente su médico proseguirá con la pauta posológica normal.

Si usa más Eriotib[®] del que debe:

Su médico decidirá la dosis, que le será administrada por personal sanitario. Por lo tanto, es poco probable que se produzca una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A Posadas: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-3330160

Si interrumpe el tratamiento con Eriotib[®]:

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 o farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas de las reacciones mencionadas abajo pueden encontrarse después de que su médico le haya realizado unos análisis.

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas

Raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas

Muy raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En casos muy raros, se han observado alteraciones tisulares (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 el producto fuera de un vaso, 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 Bendamustina es una 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 a su vez puede dar lugar a un aumento en el riesgo de infección, anemia o intensificación del riesgo de hemorragia.

Muy frecuentes:

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (defensas en sangre)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína de los glóbulos rojos de la sangre que transporta oxígeno por el cuerpo)
- Reducción de la cifra de plaquetas (células sanguíneas incoloras que colaboran en la coagulación de la sangre)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto químico de desecho producido por sus músculos)
- Aumento de la concentración sanguínea de úrea (un producto químico de desecho)
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

Frecuentes:

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Concentración anormalmente baja de neutrófilos (un tipo de célula blanca sanguínea) en sangre que resulta en un aumento de la sensibilidad a infecciones (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación 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 del pigmento de la bilis (una sustancia generada durante la normal degradación de las células rojas de la sangre)
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo (un nutriente que es necesario para el funcionamiento de células nerviosas y musculares, incluyendo las del corazón)
- 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
- Estreñimiento
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito

- Caída del cabello
- Alteraciones cutáneas
- Ausencia del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación
- Mareo
- Erupción con picor (urticaria)

Poco frecuentes:

- Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)
- Producción ineficaz de todas las células de la sangre (el material esponjoso dentro de sus huesos donde se fabrican las células sanguíneas)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca

Raras:

- 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 (fallo en la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con fallo para mantener el aporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Reducción en la función de la médula ósea que puede hacerle sentir mal o aparecer en sus análisis de sangre

Muy raras:

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Síndrome anticolinérgico (inhibición de la acción fisiológica de la acetilcolina, especialmente como neurotransmisor)

- Trastornos neurológicos (enfermedades del cerebro, la medula espinal y los nervios que los conectan)
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
- Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)
- Hemorragia gástrica o intestinal
- Infertilidad
- Fallo multiorgánico

No conocidas:

- Fallo en el riñón
- Fallo en el hígado
- Ritmo cardíaco irregular y normalmente rápido (fibrilación atrial)
- Erupción o ampollas rojas o liliáceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (por ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ej. bronquitis) y/o fiebre .
- Pneumonitis
- Sangrado desde los pulmones

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, LMA, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con la bendamustina.

Contacte con su médico o busque atención médica Inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupciones de la piel graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estos 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 Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

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.

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*

**CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.
Conservar en su envase original. Proteger de la luz**

ERITOTIB® 25 mg x 1 frasco ampolla.

ERITOTIB® 100 mg x 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.718

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Revisión: Enero 2022.



ROUGE Alejandra Maria Elena
CUIL 27143670495



MOTURA Marisa Iris



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-95606372 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:37 -03:00