



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3799**

BUENOS AIRES, **05 JUN 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013411-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3799**

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

δ.
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3799

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MUBETIN y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

J.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3799**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-013411-12-7

DISPOSICIÓN Nº:

3799

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3799

Nombre comercial: MUBETIN.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MUBETIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: Terapia de primera línea en Leucemia Linfocítica
Crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una
quimioterapia combinada con fludarabina. Monoterapia en caso de Linfomas
indolentes no hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6
meses después del tratamiento con rituximab o un regimen que contenga



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

3799

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 mas 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.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

§ Vía/s de administración: IV / INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: DEBERA MANTENERSE A 25°C, PERMITIÉNDOSE



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

3799

OSCILACIONES DE TEMPERATURA DE HASTA 30°C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ HASTA EL MOMENTO DE SU USO. RECONSTITUIDO DILUIR INMEDIATAMENTE. DILUIDO 3HS A TEMPERATURA AMBIENTE O 24HS E/2 Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MUBETIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: Terapia de primera línea en Leucemia Linfocítica Crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina. Monoterapia en caso de Linfomas indolentes no hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un regimen que contenga rituximab. Terapia de primera línea en mieloma múltiple (Estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen mas 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.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

3799

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: DEBERA MANTENERSE A 25°C, PERMITIÉNDOSE OSCILACIONES DE TEMPERATURA DE HASTA 30°C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ HASTA EL MOMENTO DE SU USO. RECONSTITUIDO DILUIR INMEDIATAMENTE. DILUIDO 3HS A TEMPERATURA AMBIENTE O 24HS E/2 Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3799**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **3799**

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

**Proyecto de Rótulos****MUBETIN****BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg****Inyectable Liofilizado****3799**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25,00 mg
Manitol	42,50 mg

Contenido: 1 vial.**Lote:****Vencimiento:****Posología y modo de uso:**

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

MUBETIN® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C.
Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446 – C.A.B.A.

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 2 y 4 viales.

Proyecto de Rótulos



MUBETIN

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

3799

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100,00 mg
Manitol	170,00 mg

Contenido: 1 vial

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

MUBETIN® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C.
Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446 – C.A.B.A.

Nota: igual texto para los envases conteniendo 2 y 4 viales.



**PROYECTO DE PROSPECTO
MUBETIN
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg
Inyectable liofilizado**

Industria Argentina
archivada

Venta bajo receta **3799**

FORMULA CUALI y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

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

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

- Terapia de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.
- Monoterapia en caso de linfomas indolentes no Hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes.

Código: ATCL01AA09.

El clorhidrato de bendamustina es una sustancia antineoplásica alquilante con actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citocida del clorhidrato de bendamustina se basa esencialmente en una unión cruzada de las cadenas únicas y dobles del ADN por alquilación. De esta manera, se alteran las funciones de la matriz de ADN y los mecanismos de síntesis y reparación del ADN.

La acción antineoplásica de clorhidrato de bendamustina se pudo comprobar en varios estudios in vitro en distintas líneas tumorales humanas (carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias), así como en distintos modelos tumorales experimentales in vivo de ratón, rata y ser humano (melanoma, carcinoma de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón de células pequeñas).

El clorhidrato de bendamustina mostró en líneas celulares tumorales humanas un perfil de actividad que se distingue de cualquier otro principio activo alquilante. El principio activo no

mostró una resistencia cruzada o solo demostró resistencia muy baja en células tumorales humanas con distintos mecanismos de resistencia. Esto se ha de aclarar en parte por una interacción de ADN comparativamente prolongada. Más allá de ello, se pudo comprobar en estudios clínicos que no hay una resistencia cruzada completa entre bendamustina y antraciclínicas, principios activos alquilantes o rituximab. La cantidad de los pacientes ensayados es sin embargo baja.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación para el uso de leucemia linfocítica crónica se sustenta por medio de un estudio abierto único, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, se tomaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica estadio B o C de Binet no tratados previamente y que requirieron tratamiento. Durante 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento, se comparó la terapia de primera línea con clorhidrato de bendamustina 100 mg/m² en los días 1 y 2 con clorambucilo 0,8 mg/kg en los días 1 y 15 (CLB). Para la prevención de síndrome de lisis tumoral, los pacientes recibieron alopurinol.

Los pacientes bajo tratamiento con Bendamustina mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada que los pacientes bajo CLB (21,5 meses vs 8,3 meses, $p < 0,0001$). La supervivencia global no mostró diferencias estadísticamente significativas (mediana no lograda). La mediana de duración de la remisión fue de 19 meses bajo Bendamustina y 6 meses bajo CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de seguridad en ambos brazos terapéuticos no mostró eventos adversos inesperados con respecto del tipo, ni de la frecuencia. La dosis de Bendamustina se redujo en el 34% de los pacientes. El tratamiento con Bendamustina se discontinuó en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Linfomas indolentes no Hodgkin

La indicación para linfomas indolentes no Hodgkin se basa en dos estudios de fase II no controlados.

En el estudio pivotal abierto multicéntrico prospectivo, 100 pacientes con linfoma indolente no

Hodgkin de células B, los cuales no habían respondido a una monoterapia o terapia de combinación con rituximab fueron tratados con Bendamustina monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 ciclos de quimioterapia o terapia biológica. La cantidad media de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab era de dos. Los pacientes no habían respondido o bien habían progresado dentro de un plazo de 6 meses a la terapia con rituximab. La dosis de Bendamustina era de 120 mg/m²i.v. en los días 1 y 2 en la duración mínima planificada de 6 ciclos.

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

3799

de 76% con una mediana de duración de respuesta de 5 meses (29 semanas [95% KI 22,1 - 43,1]).

Mieloma múltiple

En un estudio abierto aleatorizado multicéntrico prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon). La terapia primaria con clorhidrato de bendamustina en combinación con prednisona (BP) se comparó con el tratamiento melfalán y prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes desempeñó un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología era clorhidrato de bendamustina 150 mg/m²i.v.en los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m²i.v.en el día 1, en cada caso, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP tenían una mediana de supervivencia 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 supervivencia 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.

3799

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

El tiempo de vida media de eliminación terminal_{1/2β} después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 28,2 minutos. Después de una infusión intravenosa de 30 minutos, el volumen de distribución central fue de 19,3 l. En condiciones de estado estable después de una inyección de bolo i. v., el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5 l. La sustancia se une con proteínas plasmáticas en más del 95% (con preferencia, albúmina).

Metabolismo

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

Eliminación

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

Función hepática limitada

En pacientes con 30 - 70% de afección tumoral del hígado y función hepática levemente

limitada (bilirrubina sérica $<1,2$ mg/dl), la farmacocinética no estaba alterada. Respecto de C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance, no se observó una diferencia significativa en pacientes con función hepática y renal normal. AUC y la clearance corporal en general son inversamente proporcionales a la bilirrubina sérica.

Función renal limitada

En pacientes con una clearance de creatinina de > 10 ml/min, incluyendo pacientes con diálisis obligatoria, no se mostró diferencia significativa respecto de C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance con pacientes con función hepática y renal normal.

3799

Pacientes mayores

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

Datos pre clínicos acerca de la seguridad

Los siguientes efectos colaterales no se describieron en estudios clínicos, pero se observaron en animales con similar posología que la posología clínica y son posiblemente relevantes para la aplicación clínica:

Ensayos histológicos en perros mostraron hiperemias de mucosa visibles macroscópicamente y sangrados en el tracto gastrointestinal. Los ensayos microscópicos revelaron extensas modificaciones del tejido linfático que hacen suponer una inmunosupresión, modificaciones tubulares en riñones y testículos, así como modificaciones atróficas-necróticas del epitelio prostático. Según estudios experimentales en animales, la bendamustina es embriotóxica y teratogénica. La bendamustina induce aberraciones cromosómicas y es mutagénica tanto *in vivo* como también *in vitro*. En estudios prolongados con ratones hembras, la bendamustina era carcinogénica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

Monoterapia en caso de leucemia linfocítica crónica

Clorhidrato de Bendamustina 100 mg/m^2 de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia en caso de linfomas indolentes no Hodgkin, que no responden a rituximab

Clorhidrato de Bendamustina 120 mg/m^2 de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Mieloma múltiple

Clorhidrato de Bendamustina $120 - 150 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal de 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. El tratamiento no debe suspenderse o aplazarse en caso de que los leucocitos y/o plaquetas bajen a valores de $< 3.000/\mu\text{l}$ ó $< 75.000/\mu\text{l}$ respectivamente. El tratamiento se puede



continuar después de un aumento de los valores de los leucocitos a $>4.000/\mu\text{l}$ y plaquetas a $>100.000/\mu\text{l}$.

El valor nadir para leucocitos y plaquetas se alcanzan después de 14 - 20 días, con recuperación después de 3 - 5 semanas. Durante los intervalos sin terapia, se recomienda un estricto control del hemograma (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En el caso de reacciones de toxicidad no hematológicas, una reducción de la dosis se orienta en el grado de CTC (Common Toxicity Criteria) más alto en el ciclo terapéutico anterior. En caso de una toxicidad de grado CTC 3, se recomienda una reducción de la dosis de un 50%. En el caso de una toxicidad de grado CTC 4, se recomienda una interrupción del tratamiento.

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

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

Función hepática limitada

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

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

Función renal dañada

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

Pacientes pediátricos

No hay experiencias con Mubetin en niños y jóvenes.

Pacientes mayores

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

CONTRAINDICACIONES

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



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

En pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina, se puede producir mielosupresión. En el caso de una mielosupresión originada por el tratamiento, se deben controlar los leucocitos, trombocitos, las plaquetas, la hemoglobina y los neutrófilos por lo menos semanalmente.

Antes de comenzar con el siguiente ciclo terapéutico, es recomendable tener los siguientes valores: leucocitos y/o plaquetas $> 4.000/\mu\text{l}$ ó $> 100.000/\mu\text{l}$ respectivamente.

3799

Infecciones

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

Reacciones cutáneas

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

Pacientes con cardiopatías

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

Náuseas, vómitos

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

Síndrome de lisis tumoral

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



Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Anafilaxia

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

3799

Anticoncepción

El clorhidrato de bendamustina es teratógeno y mutagénico. Las mujeres no deben embarazarse durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Como es posible una infertilidad prolongada, deberán ser aconsejados eventualmente antes de iniciar el tratamiento respecto de una conservación de esperma.

Extravasación

Interrumpir de inmediato en caso de extravasación. La aguja deberá ser extraída después de una breve aspiración. Luego se deberá enfriar el área de tejido afectada y poner el brazo en alto.

Medidas adicionales para tratamiento, por ejemplo la administración de corticosteroides, no muestran una clara utilidad.

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se realizaron estudios de interacciones *in vivo*.

En caso de aplicar *Mubetin* en combinación con medicamentos mielosupresores, se puede potenciar la acción de *Mubetin* y/o de los medicamentos administrados simultáneamente sobre la médula ósea. Básicamente, todas las medidas de tratamiento, que empeoran el estado general del paciente o deterioran la función de la médula ósea, elevan la toxicidad de *Mubetin*.

La combinación de *Mubetin* con ciclosporina o tacrolimus puede llevar a una excesiva inmunosupresión con el riesgo de una linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos después de una vacunación con una vacuna de virus vivos y aumentar el riesgo de infección, lo cual puede llevar a la muerte. El riesgo es elevado en pacientes que ya están inmunocomprometidos por su enfermedad de base.

La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) está implicada en el metabolismo de la bendamustina (ver FARMACOCINÉTICA). Por ello, pueden aparecer potenciales interacciones con inhibidores de CYP1A2 como, por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Embarazo y lactancia

Embarazo



No hay datos suficientes para el uso de *Mubetin* en embarazadas. En estudios no clínicos, la bendamustina era letal en embriones y fetos, teratógena y genotóxica (ver METABOLIZACIÓN).

El *Mubetin* no puede usarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

La madre debe ser informada acerca del posible riesgo para el feto. Si es indispensable un tratamiento con *Mubetin*, o si aparece un embarazo durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca de los riesgos para el niño por nacer y controlada estrictamente.

También se debe considerar la posibilidad de un asesoramiento genético.

3799

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar tanto antes como después del tratamiento con *Mubetin* un tratamiento anticonceptivo eficaz.

A los hombres tratados con *Mubetin*, se recomienda no procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo terminado. Antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de una infertilidad prolongada a consecuencia de la terapia con *Mubetin*, se deberá hacer eventualmente una consulta acerca de la conservación de esperma.

Lactancia

Como no se sabe si la bendamustina pasa a la leche materna, el *Mubetin* está contraindicado en la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). Durante el tratamiento con *Mubetin*, no se debe amamantar.

Repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar máquinas

No se realizaron estudios respecto de las repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar maquinaria. Durante el tratamiento con *Mubetin*, sin embargo, se informó acerca de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia (ver REACCIONES ADVERSAS). Debe advertirse a los pacientes evitar las actividades potencialmente peligrosas como el manejo de un vehículo y la operación de máquinas, en caso de que noten los correspondientes efectos colaterales.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales más frecuentes del clorhidrato de bendamustina son efectos colaterales hematológicos (leucopenia, trombopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos). De la tabla se pueden apreciar los datos de los estudios clínicos con clorhidrato de bendamustina.

3799

Clasificación de sistema y órgano MARRA	Mayor frecuencia ≥ 1/10	Frecuencia ≥ 1/100 a < 1/10	Ocasional ≥ 1/1.000 < 1/100	Raras veces ≥ 1/10.000 < 1/1.000	Muy raras veces < 1/10.000	Observaciones (Indicar en qué caso de los datos siguientes es posible)
Infecciones y enfermedades parasitarias	Infección*			Sepsis	Neumocistosis pulmonar	
Neoblastomas benignos, malignos e hiperplasias (incluyendo quistes y papilomas)		Ásteroes de tipo tumoral				
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático	Linfopatia*, leucodistrofia	Sanguinosis, anemia, neutropenia			Leucemia	
Enfermedades del sistema locomotor		Hiperostosis*		Lesiones osteofíticas, osteitis, osteomalacia	Reostosis metastásica	
Enfermedades del sistema nervioso		Encefalitis		Sensibilización, anemia	Encefalitis del gusano parásito, neuropatía sensitiva periférica, síndrome subaracnoideo, trastornos convulsivos, anemia, osteomalacia	
Enfermedades cutáneas		Trastorno de la función cutánea, por ejemplo, papulosis, eritema de gusano, acné	Eritema periorbitario		Trastornos de la función de la piel, trastornos cutáneos	
Enfermedades vasculares		Hipertensión arterial		Embolización circulatoria aguda	Flebitis	
Enfermedades de las vías respiratorias, de la oído nariz y del mediooído		Trastorno de la función pulmonar			Flebitis pulmonar	

Enfermedades del tracto gastro-intestinal	Diarreas, vómitos	Diarrea, constipación, estreñimiento			Exfoliación toxicológica, sangrados hemorrágicos	
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, alteraciones de la piel		Eritema, dermatitis, prurito, eritema nocardio-papular, hipostíctosis		
Enfermedades de las glándulas sexuales y las glándulas mamarias		Actinomas			Infertilidad	
Enfermedades generales y trastornos en el sitio de administración	Doloración de la cabeza, fatiga, fiebre	Dolor, escalofríos, deshidratación, falta de apetito			Insuficiencia multi-orgánica	
Ensayos	Distribución de la hemoglobina, aumento de creatinina, aumento de urea	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipocalcemia				

3799

*no designado con mayor detalle

Algunos pocos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica fueron informados en pacientes con bendamustina en combinación con alopurinol o con alopurinol y rituximab.

El cociente de CD4/CD8 puede ser reducido. Se describió una reacción de la cantidad de linfocitos. En caso de pacientes inmunocomprometidos, el riesgo de infecciones (por ejemplo, con Herpes zoster) puede ser elevado.

En casos aislados, se informó acerca de necrosis después de una administración extravascular accidental, así como acerca de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

Hay informes sobre tumores secundarios, por ejemplo, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La conexión causal con *Mubetin* no fue determinada.

SOBREDOSIFICACION

Después de una única administración de una infusión de 30 minutos de *Mubetin* cada 3 semanas, la dosis máxima tolerable (MTD) era de 280 mg/m². Se produjeron eventos cardíacos con grado de CTC 2, que correspondían a alteraciones isquémicas del ECG y que se consideraron limitativos de las dosis. En un estudio posterior con una infusión de 30 minutos de *Mubetin* en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la MTD era de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis era Trombocitopenia de grado 4. La toxicidad cardíaca no era limitante de la dosis en este esquema terapéutico.



Contramedidas

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

El clorhidrato de bendamustina y sus metabolitos sólo se pueden dializar en pequeña escala.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-8666/2247
Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-8648 Y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades para la venta al público.

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalario.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Mubetin deberá mantenerse a 25°C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C. Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

Reconstitución/Preparación para la administración intravenosa:

MUBETIN® para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión

Reconstituir asépticamente cada vial de 100 mg de *Mubetin* con 20 ml de sólo agua estéril para inyectables USP y cada vial de 25 mg de *Mubetin* con 5 ml de sólo agua estéril para inyectables. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5 mg/ml de Clorhidrato de Bendamustina.

El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (sobre la base de una concentración de 5 mg/ml) y transferir inmediatamente a un recipiente para infusión de 500 ml de cloruro de sodio para inyección al 0,9 % o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio para inyección al 0,45%.

La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusión debe ser entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua estéril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar materia



particulada y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y su recipiente lo permitan. Eliminar la solución que no se utilice, de acuerdo a los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

Estabilidad de la mezcla:

Mubetin no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe ser preparada al momento más próximo cercano a la administración al paciente.

Una vez diluida con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio para inyección al 0,45% la mezcla final permanece estable durante 24 hs, cuando se la almacena refrigerada a 2-8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30°C) y a luz ambiente. La administración de Mubetin se debe completar dentro de este período.

3 7 9 9

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446 – C.A.B.A.

Última revisión: Va fecha

INFORMACION PARA PACIENTES**MUBETIN**

Bendamustina 25 mg y 100 mg



Sírvase leer esta información antes de comenzar con el tratamiento de *Mubetin* y cada vez que renueve su receta. Puede haber información nueva.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No se lo administre a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza al hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

MUBETIN

Clorhidrato de Bendamustina 25 mg y 100 mg.

*Infusión intravenosa***¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**

No podrá administrarse esta medicación si es alérgico a la bendamustina o al manitol. Antes de recibir bendamustina, consultar con el médico si tiene las defensas bajas, fiebre u otros signos de infección, enfermedad del riñón o hígado, o si fuma.

Avisar al médico de inmediato si tiene fiebre, frío, picazón, erupción cutánea durante o después de la inyección.

Otros efectos adversos graves que debe avisarle al médico son fiebre, frío, tos, irritación de la garganta, falta del aliento, palidez, contusiones o sangrados, debilidad inusual, erupciones cutáneas severas, pulso débil, debilidad muscular, aceleración o desaceleración del ritmo cardíaco, confusión, dolor en la espalda baja, sangrado en la orina, orinar menos de lo usual, enrojecimiento, o marcas donde el medicamento fue inyectado.

Para asegurarse de que este medicamento no está causando efectos dañinos, se deberá analizar la sangre con frecuencia. La función hepática y renal deberán ser monitoreadas. Concurrir al médico con frecuencia.

¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras tomo *Mubetin*?

Si bien no hay estudios respecto a los efectos sobre la capacidad de manejo, se recomienda evitar el manejo de vehículos y la operación de maquinarias.

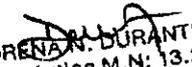
¿Qué es y para que se utiliza *Mubetin*?

Mubetin es un fármaco de cáncer que interfiere con el crecimiento de las células cancerosas y frena su crecimiento y propagación en el cuerpo.

Mubetin se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica.

Mubetin se usa también para tratar indolente linfoma no Hodgkin de células B después de que otros medicamentos se han intentado sin éxito tratamiento de esta condición.


Miriam Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

¿Qué es lo que debo saber antes de comenzar y durante el tratamiento con *Mubetin*?



- ¿A quiénes NO se le aplica?

Si usted está embarazada.
Si usted está amamantando.
Si usted es alérgico a la Bendamustina o Manitol.

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de comenzar el tratamiento con *Mubetin*?

3799

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
Si usted está amamantando.
Usted no debe recibir este medicamento si usted es alérgico a la bendamustina o manitol.
Antes de recibir la bendamustina, dígame a su médico si usted tiene un sistema inmunológico débil, fiebre u otros signos de infección, enfermedad del hígado o riñón, o si fuma.
Dígale a su médico enseguida si usted tiene fiebre, escalofríos, picazón o erupción en la piel durante o poco después de la inyección

¿Puedo tomar otros medicamentos si estoy en tratamiento con *Mubetin*?

Dar aviso al médico de otra medicación que consume, especialmente de:

- Alopurilon
- Carbamazepina
- Cimetidina
- Ciprofloxacina
- Fluvoxamina
- Omeprazol
- Tiabendazol

Esta lista no es completa y otros medicamentos podrían interactuar con bendamustina. Dar aviso al doctor de la medicación que consume. Esto incluye prescriptos, de venta libre, vitaminas y productos herbales.

No comience a utilizar un nuevo medicamento sin avisarle al médico.

¿Cómo se usa el *Mubetin*?

Mubetin se inyecta en una vena por vía intravenosa. Usted recibirá esta inyección en un hospital o clínica. *Mubetin* debe darse lentamente, y la infusión IV puede tomar por lo menos 30 minutos para completar.

Mubetin se administra generalmente por 2 días seguidos cada 21 a 28 días. Usted puede recibir hasta 8 tratamientos totales, dependiendo de la condición de ser tratada. Siga las instrucciones de su médico

No suspenda la administración de *Mubetin* sin consultar primero con su médico

Si a su hijo le aplican *Mubetin*, el médico que lo atiende decidirá la dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Miriam Patricia Juárez
Acreditada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N.: 13.291
Directora Técnica

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, temblores, lentos o respiración superficial, pérdida del equilibrio o coordinación o convulsiones.

En caso de sobredosis, consulte a sus médico o al comuníquese con:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777

**¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?**

Llame a su médico para obtener instrucciones y acuerde un día para continuar su tratamiento con *Mubetin*.

¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener *Mubetin*?

Los efectos adversos más comunes son:

- Recuento bajo de glóbulos blancos (leucocitopenia)
- Disminución en las células rojas de los sangre (hemoglobina)
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Infecciones
- Náuseas
- Inflamación de las mucosas
- Vómitos
- Mayor nivel en sangre de creatinina
- Fiebre
- Fatiga

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

¿Cómo debo conservar *Mubetin*?

Debe almacenarse en su estuche original, por debajo de los 30°

Este folleto resume la información más importante de Mubetin, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"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"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

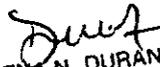
Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Miriam Patricia Juárez
Apodocada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

INFORMACION PARA PACIENTES
MUBETIN
 Bendamustina 25 mg y 100 mg



Sírvase leer esta información antes de comenzar con el tratamiento de *Mubetin* y cada vez que renueve su receta. Puede haber información nueva.
 Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No se lo administre a ninguna otra persona.
 Esta información no reemplaza al hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica.

MUBETIN

Clorhidrato de Bendamustina 25 mg y 100 mg.
Infusión intravenosa

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

No podrá administrarse esta medicación si es alérgico a la bendamustina o al manitol. Antes de recibir bendamustina, consultar con el médico si tiene las defensas bajas, fiebre u otros signos de infección, enfermedad del riñón o hígado; o si fuma.

Avisar al médico de inmediato si tiene fiebre, frío, picazón, erupción cutánea durante o después de la inyección.

Otros efectos adversos graves que debe avisarle al médico son fiebre, frío, tos, irritación de la garganta, falta del aliento, palidez, contusiones o sangrados, debilidad inusual, erupciones cutáneas severas, pulso débil, debilidad muscular, aceleración o desaceleración del ritmo cardíaco, confusión, dolor en la espalda baja, sangrado en la orina, orinar menos de lo usual, enrojecimiento, o marcas donde el medicamento fue inyectado.

Para asegurarse de que este medicamento no está causando efectos dañinos, se deberá analizar la sangre con frecuencia. La función hepática y renal deberán ser monitoreadas. Concurrir al médico con frecuencia.

¿Puedo conducir u operar maquinarias mientras tomo *Mubetin*?

Si bien no hay estudios respecto a los efectos sobre la capacidad de manejo, se recomienda evitar el manejo de vehículos y la operación de maquinas.

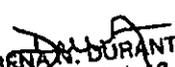
¿Qué es y para que se utiliza *Mubetin*?

Mubetin es un fármaco de cáncer que interfiere con el crecimiento de las células cancerosas y frena su crecimiento y propagación en el cuerpo.

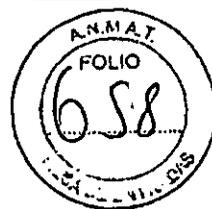
Mubetin se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica.

Mubetin se usa también para tratar indolente linfoma no Hodgkin de células B después de que otros medicamentos se han intentado sin éxito tratamiento de esta condición.


 Miriam Patricia Juárez
 Apodada


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica

¿Qué es lo que debo saber antes de comenzar y durante el tratamiento con *Mubetin*?



- ¿A quiénes NO se le aplica?

Si usted está embarazada.
 Si usted está amamantando.
 Si usted es alérgico a la Bendamustina o Manitol.

3799

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de comenzar el tratamiento con *Mubetin*?

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
 Si usted está amamantando.
 Usted no debe recibir este medicamento si usted es alérgico a la bendamustina o manitol.
 Antes de recibir la bendamustina, dígame a su médico si usted tiene un sistema inmunológico débil, fiebre u otros signos de infección, enfermedad del hígado o riñón, o si fuma.
 Dígame a su médico enseguida si usted tiene fiebre, escalofríos, picazón o erupción en la piel durante o poco después de la inyección

¿Puedo tomar otros medicamentos si estoy en tratamiento con *Mubetin*?

Dar aviso al médico de otra medicación que consume, especialmente de:

- Alopurilon
- Carbamazepina
- Cimetidina
- Ciprofloxacina
- Fluvoxamina
- Omeprazol
- Tiabendazol

Esta lista no es completa y otros medicamentos podrían interactuar con bendamustina. Dar aviso al doctor de la medicación que consume. Esto incluye prescriptos, de venta libre, vitaminas y productos herbales.

No comience a utilizar un nuevo medicamento sin avisarle al médico.

¿Cómo se usa el *Mubetin*?

Mubetin se inyecta en una vena por vía intravenosa. Usted recibirá esta inyección en un hospital o clínica. *Mubetin* debe darse lentamente, y la infusión IV puede tomar por lo menos 30 minutos para completar.

Mubetin se administra generalmente por 2 días seguidos cada 21 a 28 días. Usted puede recibir hasta 8 tratamientos totales, dependiendo de la condición de ser tratada. Siga las instrucciones de su médico

No suspenda la administración de *Mubetin* sin consultar primero con su médico

Si a su hijo le aplican *Mubetin*, el médico que lo atiende decidirá la dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Miriam Patricia Juárez
 Apoyada

Durante
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N.: 13.291
 Directora Técnica

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Los síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, temblores, lentos o respiración superficial, pérdida del equilibrio o coordinación o convulsiones.

En caso de sobredosis, consulte a sus médico o al comuníquese con:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777



¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Llame a su médico para obtener instrucciones y acuerde un día para continuar su tratamiento con *Mubetin*.

¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener *Mubetin*?

Los efectos adversos más comunes son:

- Recuento bajo de glóbulos blancos (leucocitopenia)
- Disminución en las células rojas de los sangre (hemoglobina)
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Infecciones
- Náuseas
- Inflamación de las mucosas
- Vómitos
- Mayor nivel en sangre de creatinina
- Fiebre
- Fatiga

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

¿Cómo debo conservar *Mubetin*?

Debe almacenarse en su estuche original, por debajo de los 30°

Este folleto resume la información más importante de Mubetin, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"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"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Miriam Patricia Juárez
Abogada

Durante
LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013411-12-7

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3799, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MUBETIN.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

Nombre Comercial: MUBETIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: Terapia de primera línea en Leucemia Linfocítica Crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina. Monoterapia en caso de Linfomas indolentes no hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un regimen que contenga rituximab. Terapia de primera línea en mieloma múltiple (Estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen mas 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.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: DEBERA MANTENERSE A 25°C, PERMITIÉNDOSE OSCILACIONES DE TEMPERATURA DE HASTA 30°C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ HASTA EL MOMENTO DE SU USO. RECONSTITUIDO DILUIR INMEDIATAMENTE. DILUIDO 3HS A TEMPERATURA AMBIENTE O 24HS E/2 Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MUBETIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: Terapia de primera línea en Leucemia Linfocítica Crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina. Monoterapia en caso de Linfomas indolentes no hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un regimen que contenga



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

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 mas 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.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / INFUSION IV.

8 Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA, SIENDO LA ULTIMA PRESENTACION PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: DEBERA MANTENERSE A 25°C, PERMITIÉNDOSE

7



"2014 - Año de homenaje al Almirante Brown en el Bicentenario de la Batalla Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

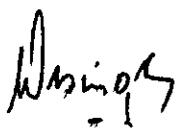
OSCILACIONES DE TEMPERATURA DE HASTA 30°C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ HASTA EL MOMENTO DE SU USO. RECONSTITUIDO DILUIR INMEDIATAMENTE. DILUIDO 3HS A TEMPERATURA AMBIENTE O 24HS E/2 Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado N° 57450 1, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 05 JUN de 2014, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3799**

M


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.