



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-106802942-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-106802942-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BENDAMUSTINA GLENMARK / BENDAMUSTINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA (COMO CLORHIDRATO) 5 ml (equivalente a 25 mg y 100 mg); aprobada por Certificado N° 58.077.

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 GLENMARK GENERICS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BENDAMUSTINA GLENMARK / BENDAMUSTINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA (COMO CLORHIDRATO) 5 ml (equivalente a 25 mg y 100 mg); el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-27943389-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-27943384-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-28305302-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-28807551-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-27943414-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-27943419-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.077, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-106802942-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE ESTUCHE

**BENDAMUSTINA GLENMARK
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg**

Polvo liofilizado para inyectable Inyectable para infusión intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 1 frasco ampolla

Composición

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 25,00 mg

Excipientes: Manitol c.s.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote

Vencimiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C al abrigo de la luz.

Una vez reconstituido utilizar dentro de las 3hs o conservarlo entre 2°C y 8°C solo por 24hs.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58077

Elaborado en:

Glenmark Generics S.A

Calle 9 – Parque Industrial Pilar (B1629MAX)


Pilar – Provincia de Buenos Aires – Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección Técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica.

M.N. 12.609



Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 ROT SEC 25mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:12:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:12:58 -03:00



BENDAMUSTINA GLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA
Envase Primario**

BENDAMUSTINA GLENMARK

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

VIA IV

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 25,00 mg

Excipientes: Manitol c.s.

Lote

Vencimiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C al abrigo de la luz.

Una vez reconstituido utilizar dentro de las 3hs o conservarlo entre 2°C y 8°C solo por 24hs!

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Local Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 ROT PRIM 25mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:11:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:12:36 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE

**BENDAMUSTINA GLENMARK
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg**

Polvo liofilizado para inyectable Inyectable para infusión intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 1 frasco ampolla

Composición

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 100,00 mg
Excipientes: Manitol c.s.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote
Vencimiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C al abrigo de la luz.
Una vez reconstituido utilizar dentro de las 3hs o conservarlo entre 2°C y 8°C solo por 24hs.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T.)
Certificado N° XXXXX

Elaborado en:
Glenmark Generics S.A
Calle 9 – Parque Industrial Pilar (B1629MAX)
Pilar – Provincia de Buenos Aires – Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com

Dirección Técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica.
M.N. 12.609

Glenmark Generics S.A
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 ROT SEC 100mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.27 17:39:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.27 17:40:00 -03:00



BENDAMUSTINA GLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA
Envase Primario**

BENDAMUSTINA GLENMARK

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

VIA IV

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 100,00 mg

Excipientes: Manitol c. s.

Lote

Vencimiento

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C al abrigo de la luz.

Una vez reconstituido utilizar dentro de las 3hs o conservarlo entre 2°C y 8°C solo por 24hs

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Sensible



Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 ROT PRIM 100mg

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.29 13:18:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.29 13:18:24 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BENDAMUSTINAGLENMARK

BENDAMUSTINA 25 mg

BENDAMUSTINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectables

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Bendamustina Glenmark 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato 25,0 mg

Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de Bendamustina Glenmark 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato 100,0 mg

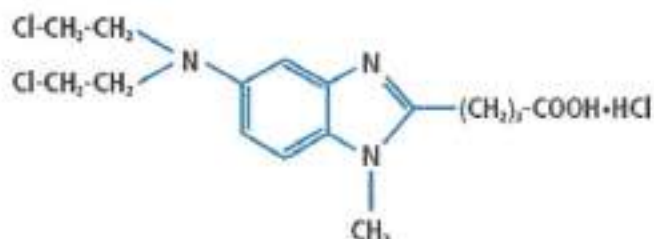
Excipientes: Manitol

ACCION TERAPEUTICA

Bendamustina es un agente alquilante con actividad antineoplásica.

Clasificación ATC: L01AA09

Fórmula estructural y molecular



INDICACIONES

- Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Bendamustina clorhidrato es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de bendamustina clorhidrato se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultado, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral de bendamustina clorhidrato se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

Se ha demostrado que bendamustina clorhidrato tiene un perfil de actividad en líneas celulares de tumores humanos distinto al de otros agentes alquilantes. El principio activo presentó una resistencia cruzada nula o muy escasa en líneas celulares de tumores humanos con diferentes mecanismos de resistencia, debido en parte a una interacción con el ADN comparativamente persistente. También se ha demostrado en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa entre bendamustina y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato 100 mg/m² IV los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar. La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Se redujo la dosis de BEN en el 34 % de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,9% de los pacientes tratados con BEN por reacciones alérgicas.

Linfomas no-Hodgkin indolentes

La indicación en linfoma no-Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II. En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamientos biológicos. La mediana del número de ciclos recibidos anteriormente con rituximab fue de 2. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La posología fue de BEN 120 mg/m² IV los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de las respuestas (6 ciclos planificados). La tasa de respuestas globales fue del 75%, con un 17% de respuestas completas (RC y RCnc) y un 58% de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente.

La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.

La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó 77 pacientes. La población del estudio era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin de linfocitos B, indolente o transformado, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento previo con rituximab, o habían tenido una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamiento biológico. La mediana del número de ciclos previos con rituximab fue de 2. La tasa de respuestas globales fue del 76%, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 [IC95%, 22,1 - 43,1] semanas).

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estado II con progresión o estado III de Duire-Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con bendamustina clorhidrato combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). No se tuvieron en cuenta en la inclusión en el ensayo, ni la elegibilidad para el trasplante ni la presencia de comorbilidades específicas. La posología fue bendamustina clorhidrato 150 mg/m² IV los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² IV el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependía de la respuesta y duró una media de 6,8 ciclos en el grupo de BP y 8,7 ciclos en el grupo de MP. Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una mediana más larga de supervivencia libre progresión que los pacientes tratados con MP (15 [IC95% 12-21] meses, frente a 12 [IC95% 10-14] meses) (p=0,0566). La mediana del tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 14 meses con BP y de 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y de 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global no es significativa (35 meses con BP y 33 con MP). La tolerabilidad de los fármacos de los dos grupos de tratamiento estuvo en línea con sus respectivos perfiles de seguridad, con un número significativamente superior de reducciones de dosis en el brazo de BP.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de infusión IV de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos. Después de 30 minutos de infusión IV, el volumen de distribución central fue de 19,3 L. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolo IV fue de 15,8 a 20,5 litros. Más del 95% del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Metabolismo

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxibendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P₄₅₀. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatión. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

El aclaramiento total medio en 12 pacientes, después de 30 minutos de infusión IV de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30%-70% de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la C_{max} , la t_{max} , el AUC, la $t_{1/2\beta}$, el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina >10 ml/min, incluidos pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal, en cuanto a la C_{max} , la t_{max} , el AUC, la $t_{1/2\beta}$, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en personas de hasta 84 años de edad. La edad avanzada no afectó a la farmacocinética de bendamustina.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN

Para infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. La infusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Una pobre función de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia.

No se deberá instaurar el tratamiento si la cifra de leucocitos es < 3.000/ μ L o si la de plaquetas es < 75.000/ μ L (ver CONTRAINDICACIONES).

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica: Bendamustina clorhidrato 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab: Bendamustina clorhidrato 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Mieloma múltiple: Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía IV u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas.

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es < 3.000/ μ L o si la de plaquetas es < 75.000/ μ L. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea > 4.000/ μ L y la de plaquetas sea > 100.000/ μ L.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza al cabo de 14 a 20 días, con regeneración después de 3 a 5 semanas. Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización del hemograma (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Si se produce toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (*Common Toxicity Criteria*) observados en el ciclo precedente. En caso de toxicidad de grado 3 de los CTC, se recomienda reducir la dosis un 50%. En caso de toxicidad de grado 4 de los CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dL). Se recomienda reducir la dosis en un 30% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dL). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dL) (ver CONTRAINDICACIONES).

Insuficiencia renal

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina >10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes con el uso de bendamustina.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

MODO DE ADMINISTRACION

Manipulación segura del medicamento: al igual que con otros agentes contra el cáncer potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas de Bendamustina Glenmark. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro vertido accidental. Si una solución de Bendamustina Glenmark contacta la piel, se debe lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si Bendamustina Glenmark contacta a las membranas mucosas, se debe enjuagar a fondo con agua. Reconstitución / Preparación para la administración intravenosa: reconstituir en forma aséptica cada vial de Bendamustina Glenmark como sigue:

- Bendamustina Glenmark vial de 25 mg: añadir sólo 5 mL de agua estéril para inyección.
- Bendamustina Glenmark vial de 100 mg: añadir sólo 20 mL de agua estéril para inyección. Agitar bien para lograr una solución clara, incolora o de color amarillo-pálido, con una concentración de bendamustina clorhidrato de 5 mg/mL. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 5 minutos. Si se observan partículas, el producto reconstituido no debe utilizarse. Extraer de manera aséptica el volumen necesario para la dosis requerida (basado en la concentración de 5 mg/mL) y transferir inmediatamente a una bolsa de infusión de 500 mL de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal). Como una alternativa a la solución de cloruro de sodio al 0,9%, puede utilizarse una bolsa de infusión de 500 mL de dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45%. La concentración final resultante de bendamustina clorhidrato en la bolsa de infusión debería estar dentro de 0,2 a 0,6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Una vez transferida, mezclar bien el contenido de la bolsa de infusión. La mezcla debería ser una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

Utilice agua estéril para inyección, para la reconstitución y luego, o bien cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio al 0,45%, para la dilución, como fue anteriormente descrito. No se han encontrado otros diluyentes compatibles. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a los procedimientos institucionales para el manejo de drogas antineoplásicas. Estabilidad: Bendamustina Glenmark no contiene ningún conservante antimicrobiano. La mezcla debería prepararse lo más pronto posible al momento de la administración al paciente. Una vez diluida, sea con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio 0,45% inyectable, la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se conserva refrigerada (entre 2 - 8 °C) o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (entre 15 - 30 °C) y protegida de la luz.

La administración de Bendamustina Glenmark debe cumplirse dentro de este periodo. Glenmark Genéticos S.A.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante el periodo de lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dL).
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/ μ L o de la de plaquetas < 75.000/ μ L).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bendamustina Glenmark debe ser administrada bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia oncológica. Deberá ser posible el control apropiado de las posibles complicaciones, para lo cual se deberá disponer de instalaciones adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.

Mielosupresión: Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente las siguientes cifras: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ L o recuento de plaquetas > 100.000/ μ 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 (< 600/ μ L) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ 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/ μ L) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que 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 hidrocloreuro 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.

Anafilaxis y reacciones a la infusión: Las reacciones a la infusión de bendamustina clorhidrato fueron frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas

indicativos de reacciones a la infusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la infusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral: En pacientes en ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener una volemia adecuada y vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico. Se puede considerar la posibilidad de utilizar alopurinol en las dos primeras semanas de tratamiento con bendamustina, pero no es necesario hacerlo sistemáticamente. Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Pacientes con trastornos cardíacos: Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/L, y se realizarán ECG. Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

Náuseas, vómitos: Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

Reacciones en la piel: Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos acontecimientos se produjeron al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Extravasación: Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticoesteroides, sea beneficioso.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Bendamustina clorhidrato es teratógeno y mutágeno. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina clorhidrato, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. Cuando se combina bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de bendamustina.

La combinación de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P₄₅₀ (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Población pediátrica Los estudios de interacciones se han realizado en niños de 12 años y mayores. IB-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

Embarazo: No hay datos suficientes sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina clorhidrato resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica. Bendamustina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Hay que

informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con bendamustina durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de consejo genético.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con bendamustina.

Se aconseja a los varones tratados con bendamustina que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes tras la finalización del mismo. Dada la posibilidad de esterilidad irreversible con bendamustina, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.

Lactancia: No se conoce si bendamustina pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con bendamustina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con bendamustina (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema. Los grupos de frecuencia se definen en base a la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy rara ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes con bendamustina clorhidrato son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

| Clasificación por Sistemas y Órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuente | Infección sin especificar |
| | Poco frecuente | Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> |
| | Rara | Sepsis |
| | Muy rara | Neumonía atípica primaria |
| Neoplasias benignas, malignas | Frecuente | Síndrome de lisis tumoral |
| | Poco frecuente | Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuente | Leucopenia sin especificar, trombocitopenia |
| | Frecuente | Hemorragia, anemia, neutropenia |
| | Poco frecuente | Pancitopenia |
| | Rara | Insuficiencia de médula ósea |
| | Muy rara | Hemólisis |
| Trastornos del sistema inmunitario | Frecuente | Hipersensibilidad sin especificar |
| | Rara | Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide |
| | Muy rara | Shock anafiláctico |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Insomnio, Mareo |

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para inyectable

| | | |
|--|------------------------|--|
| | Rara | Somnolencia, afonía |
| | Muy rara | Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis |
| Trastornos cardíacos | Frecuente | Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia |
| | Poco frecuente | Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca |
| | Muy rara | Taquicardia |
| | Frecuencia no conocida | Fibrilación auricular |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipotensión, hipertensión |
| | Rara | Insuficiencia circulatoria aguda |
| | Muy rara | Flebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuente | Disfunción pulmonar |
| | Muy rara | Fibrosis pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | Náuseas, vómitos |
| | Frecuente | Diarrea, estreñimiento, estomatitis |
| | Muy rara | Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva |
| Trastornos hepato biliares | Frecuencia no conocida | Insuficiencia hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuente | Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria |
| | Rara | Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculo-papulosa, hiperhidrosis |
| | Frecuencia no conocida | Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)* |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuente | Amenorrea |
| | Muy rara | Infertilidad |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuente | Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia |
| | Frecuente | Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia |
| | Muy rara | Fallo multiorgánico |
| Pruebas complementarias | Muy frecuente | Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea |
| | Frecuente | Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuencia no conocida | Fallo renal |

Se han comunicado un número pequeño de casos de síndrome de Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica en pacientes a los que se les administró bendamustina en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.

Puede disminuir la proporción CD4/CD8. Se ha observado una disminución del recuento de linfocitos. En los pacientes inmunodeprimidos puede aumentar el riesgo de infección (p. ej., por Herpes zoster). Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de necrosis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

Ha habido casos de tumores secundarios, como síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación con bendamustina.

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

En estudios clínicos recientes se observó una mayor mortalidad cuando se utilizó Bendamustina en tratamientos combinados no aprobados (Obinutuzumab y Rituximab) o fuera de las indicaciones aprobadas (linfoma folicular). Las toxicidades fatales se debieron principalmente a infecciones (oportunistas), pero también se reportaron algunas toxicidades cardíacas, neurológicas y respiratorias fatales.

SOBREDOSIFICACION

Tras la aplicación de una infusión de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis. En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas. Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeñas medidas.

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

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

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

PRESENTACIONES

Bendamustina Glenmark (bendamustina clorhidrato) 25 mg: envase conteniendo 1 frasco-ampolla

Bendamustina Glenmark (bendamustina clorhidrato) 100 mg: envase conteniendo 1 frasco-ampolla

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C al abrigo de la luz.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58077

Última revisión: Marzo 2020

Elaborado en
Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

Página 103 de 124

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Legal Representative



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com
www.glenmark-generics.com
Dirección técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica
M.N. 12.609

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RVA PV Manager
Technical Co Director &
Local Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:12:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:13:36 -03:00



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BENDAMUSTINAGLENMARK BENDAMUSTINA 25 mg BENDAMUSTINA 100 mg Polvo liofilizado para inyectables

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es BENDAMUSTINA GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BENDAMUSTINA GLENMARK
3. Cómo usar BENDAMUSTINA GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BENDAMUSTINA GLENMARK
6. Información adicional

1. Qué es BENDAMUSTINA GLENMARK y para qué se utiliza

BENDAMUSTINA GLENMARK es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

BENDAMUSTINA GLENMARK se utiliza solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos para el tratamiento de las siguientes tipos de cáncer:

- leucemia linfocítica crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- linfomas no-Hodgkin, que no han respondido, o han respondido solo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuadas dosis altas de quimioterapia y un autotrasplante de células progenitoras o tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

2. Antes de usar BENDAMUSTINA GLENMARK

No use BENDAMUSTINA GLENMARK

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de BENDAMUSTINA GLENMARK;
- durante la lactancia;
- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- si tiene coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas de hígado o 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 (glóbulos blancos < 3.000/ μ L o plaquetas < 75.000/ μ L);
- 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 (leucopenia).
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla.



Tenga especial cuidado con BENDAMUSTINA GLENMARK

- en caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK, 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 GLENMARK. Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- 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 GLENMARK. Su médico será consciente de ello y 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 infusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Se recomienda a los varones tratados con BENDAMUSTINA GLENMARK 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.

Si de forma no intencionada se inyecta el producto en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (inyección extravasal), se detendrá la infusión de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que el uso de tratamientos adicionales (como los corticoesteroides) sea beneficioso (ver sección 4).

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte.

El tratamiento con Bendamustina puede originar linfopenia prolongada (< 600 células/ μL) y un bajo nivel de linfocitos T CD4-positivos (linfocitos T auxiliares) (< 200 células/ μL) que puede persistir durante al menos 7 a 8 meses después del final del tratamiento, especialmente cuando Bendamustina se asocia con Rituximab. Los pacientes con linfopenia y bajos niveles de células T CD4-positivas después del tratamiento con Bendamustina son más susceptibles a infecciones oportunistas.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si se utiliza BENDAMUSTINA GLENMARK 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 GLENMARK 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 del riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral).

Embarazo y lactancia

Embarazo

BENDAMUSTINA GLENMARK 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 éste 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.

Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK. Si se queda embarazada durante el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK, deberá informar inmediatamente a su médico y buscar consejo genético.

Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK y hasta 6 meses después del mismo.

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Existe el riesgo de que el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK produzca esterilidad; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Lactancia

BENDAMUSTINA GLENMARK no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico 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 máquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

3. Cómo usar BENDAMUSTINA GLENMARK

BENDAMUSTINA GLENMARK se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos. No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a 3.000 células/ μ L o si la cifra de plaquetas es menor de 75.000 células/ μ L. Su médico le medirá estos valores periódicamente

Leucemia linfocítica crónica

| | |
|--|----------------|
| BENDAMUSTINA GLENMARK 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) | Los días 1 y 2 |
| Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas y hasta 6 veces | |

Linfomas no-Hodgkin

| | |
|--|----------------|
| BENDAMUSTINA GLENMARK 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) | Los días 1 y 2 |
| Este ciclo se repetirá al cabo de 3 semanas al menos 6 veces | |

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

Glenmark Genetics S.A.
Adriana Sañic
RA & PV Neoyagi



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Mieloma múltiple

| | |
|---|----------------|
| BENDAMUSTINA GLENMARK 120-150 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) | Los días 1 y 2 |
| Prednisona 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) por vía intravenosa o por vía oral | Los días 1 a 4 |
| Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces | |

El tratamiento finalizará si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es $< 3.000/\mu\text{L}$ y/o la de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{L}$. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a $> 4.000/\mu\text{L}$ y la de plaquetas a $> 100.000/\mu\text{L}$.

Insuficiencia renal o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado (reducción inicial de un 30% en caso de deterioro moderado del hígado, en caso de buena tolerancia su médico puede considerar volver a la dosis normal).

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

BENDAMUSTINA GLENMARK sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores.

Su médico le administrará la dosis exacta de BENDAMUSTINA GLENMARK y tomará las precauciones necesarias.

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

Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK. 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 GLENMARK, hable con su médico.

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINAGLENMARK
 Polvo Liofilizado para Inyectable

Si olvidó usar BENDAMUSTINA GLENMARK

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

Si interrumpe el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK

Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, BENDAMUSTINA GLENMARK puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones, en función de la frecuencia:

| | |
|-------------------------|--|
| Muy frecuente | afectan a más de 1 cada 10 pacientes |
| Frecuente | afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes |
| Poco frecuente | afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes |
| Rara | afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes |
| Muy rara | afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes |
| Frecuencia no conocida: | no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles |

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (necrosis) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravasular). 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 el dolor y los problemas de curación de la piel.

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

El efecto adverso limitante de la dosis de BENDAMUSTINA GLENMARK es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea incrementa el riesgo de infección.

Muy frecuente:

- | | | |
|--|------------------------------|---|
| • Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucopenia) | • Infecciones | • Aumento de la concentración sanguínea de creatinina |
| • Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina) | • Náuseas | • Aumento de la concentración sanguínea de urea |
| • Reducción de la cifra de plaquetas (trombocitopenia) | • Vómitos | • Fiebre |
| | • Inflamación de las mucosas | • Fatiga |
| | • Cefalea | |

Frecuente:

- | | | |
|--|--|------------------------------------|
| • Sangrado (hemorragia) | • Bajada del nivel de potasio sanguíneo | • Caída del cabello |
| • Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio | • Alteración de la función (disfunción) cardíaca | • Alteraciones cutáneas |
| • Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia) | • Alteración del ritmo cardíaco (arritmia) | • Ausencia del periodo (amenorrea) |
| • Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia) | • Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión) | • Dolor |
| • Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria | • Alteración de la función pulmonar | • Insomnio |
| • Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT | • Diarrea | • Escalofríos |
| • Aumento de la enzima fosfatasa alcalina | • Estreñimiento | • Deshidratación |
| • Aumento del pigmento de la bilis | • Úlceras en la boca (estomatitis) | • Mareo |
| | • Pérdida de apetito | |

Poco frecuente:

- Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda
- Pancitopenia
- Infarto de miocardio
- Insuficiencia cardíaca



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Rara:

- 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
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

Muy rara:

- 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 (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca
- 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

Glenmark Generics S.A.
Adriana Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINA GLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Frecuencia no conocida:

- Insuficiencia hepática
- Fibrilación auricular
- Fallo renal

Ha habido comunicaciones de tumores secundarios (síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con bendamustina. Se han comunicado un número pequeño de casos de reacciones de piel graves (síndrome de

Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica). La relación con bendamustina no está clara. 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.

En estudios clínicos recientes se observó una mayor mortalidad cuando se utilizó Bendamustina en tratamientos combinados no aprobados (Obinutuzumab y Rituximab) o fuera de las indicaciones aprobadas (linfoma folicular). Las toxicidades fatales se debieron principalmente a infecciones (oportunistas), pero también se reportaron algunas toxicidades cardíacas, neurológicas y respiratorias fatales.

5. Conservación de BENDAMUSTINA GLENMARK

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar BENDAMUSTINA GLENMARK después de la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. Conservar en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

Compruebe el periodo de validez antes de abrir o de preparar la solución.

Las soluciones para infusiones correctamente preparadas son estables en bolsas de polietileno a temperatura ambiente durante 3 horas y a 2°C - 8°C durante 24 horas. BENDAMUSTINA GLENMARK no contiene conservantes. Por tanto, la solución no debe usarse pasados estos plazos.

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



BENDAMUSTINA GLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

El usuario es responsable de mantener las condiciones asépticas.

6. Información adicional

Composición de BENDAMUSTINA GLENMARK

El principio activo es bendamustina clorhidrato.

1 vial contiene 25 mg de bendamustina clorhidrato

1 vial contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato

El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viales de vidrio de color marrón con tapón de goma y capuchón de aluminio de tipo flip-off.

El polvo es de aspecto blanco a blanco apagado.

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

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

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT

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/farmacologia/medicamentos/15/124.r.asp> o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.



BENDAMUSTINAGLENMARK
Polvo Liofilizado para Inyectable

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58077

Última revisión: Marzo 2020

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmark-generics.com

Dirección técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica
M.N. 12.609

Glenmark Generics S.A.
Agneta Saric
RA & PV Manager
Technical Co Director &
Legal Representative

IF-2020-26086811-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-106802942 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:13:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.25 15:13:00 -03:00