



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **2666**

BUENOS AIRES, **09 ABR 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017132-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NALONA 25 - 100 / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.313.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

[Handwritten signature]



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **2666**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada NALONA 25 - 100 / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.313 y Disposición Nº 7576/13, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 95 a 96, 115 a 116 y 135 a 136, para los rótulos, de fojas 77 a 87, 97 a 107 y 117 a 127, para los prospectos y de fojas 88 a 94, 108 a 114 y 128 a 134, para la información para el paciente.

Handwritten signature and initials



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

DISPOSICIÓN N° 2666

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7576/13 los rótulos autorizados por las fojas 95 a 96, los prospectos autorizados por las fojas 77 a 87 y la información para el paciente autorizada por las fojas 88 a 94, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.313 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

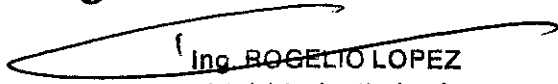
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017132-14-2

DISPOSICIÓN N°

2666

Jfs


Ing. BOGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

d
kp
↑



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2666** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.313 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NALONA 25 - 100 / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg - 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7576/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002339-13-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7576/13.	Rótulos de fs. 95 a 96, 115 a 116 y 135 a 136, corresponde desglosar de fs. 95 a 96. Prospectos de fs. 77 a 87, 97 a 107 y 117 a 127, corresponde desglosar de fs. 77 a 87. Información para el paciente de fs. 88 a 94,

d / Rp / 7.



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

		108 a 114 y 128 a 134, corresponde desglosar de fs. 88 a 94.
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.313 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**09.ABR..2015**

Expediente N° 1-0047-0000-017132-14-2

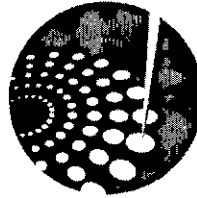
DISPOSICIÓN N°

2666

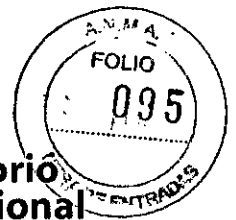
Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten mark



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE ROTULO

09 ABR 2015

2666

NALONA 25
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Administración Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: 1 Frasco ampolla

FÓRMULAS:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42.50 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

Elaborado en Calle N° 8, esquina N° 7, Parque Industrial Pilar. Provincia de Buenos Aires.

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 2, 4 y 10 frascos ampolla, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

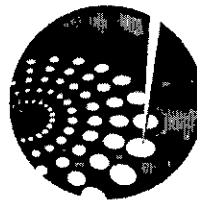
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641 - (C1437FHM) Buenos Aires, Argentina.

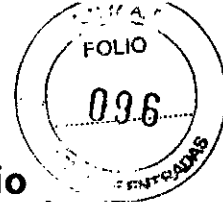
Director Técnico: Jorge A. Moglia - Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE ROTULO

2666

NALONA 100
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Administración Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Presentación: 1 Frasco ampolla

FÓRMULAS:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

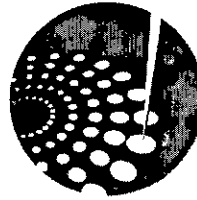
Elaborado en Calle N° 8, esquina N° 7, Parque Industrial Pilar. Provincia de Buenos Aires.

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 2, 4 y 10 frascos ampolla, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641 - (C1437FHM) Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Jorge A. Moglia - Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



INFORMACIÓN AL PACIENTE

2666

NALONA
BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable Código ATC: L01AA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42.50 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

QUÉ ES NALONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

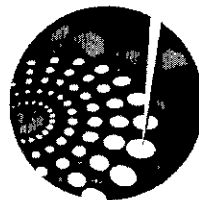
- leucemia linfocítica crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- linfomas no-Hodgkin, que no han respondido, o han respondido solo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuadas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

ANTES DE USAR NALONA

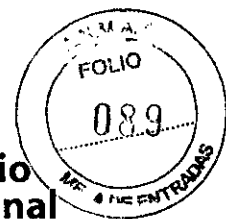
No use Nalona

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de Nalona;
- durante la lactancia;
- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o de la sangre (ictericia);
- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre (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;

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



INFORMACIÓN AL PACIENTE

2 6 6 6

- si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucocitopenia).
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

Tenga especial cuidado con Nalona

- 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 Nalona, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.

- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).

- 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 Nalona. Las reacciones pueden incrementar en intensidad.

- 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 Nalona. 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 perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Se recomienda a los varones tratados con Nalona 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 perfusión 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 corticosteroides) sea beneficioso.

Uso de otros medicamentos

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

Si se utiliza Nalona 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 Nalona en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, se puede intensificar este efecto.

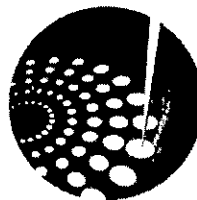
Los citostáticos pueden reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos. Además, los citostáticos aumentan del riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Bendamustina puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



2666

INFORMACIÓN AL PACIENTE

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 Nalona. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Nalona, deberá informar inmediatamente a su médico y buscar consejo genético.

Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con Nalona y hasta 6 meses después del mismo. Existe el riesgo de que el tratamiento con Nalona produzca esterilidad; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice maquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

USO APROPIADO DE NALONA

Nalona 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

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

Linfomas no-Hodgkin

Los días 1 y 2: Nalona 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla). Este ciclo se repetirá al cabo de 3 semanas al menos 8 veces.

Mieloma múltiple

Los días 1 y 2: Nalona 120-150 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)

Los días 1 a 4: Prednisona 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) I.V. o por vía oral

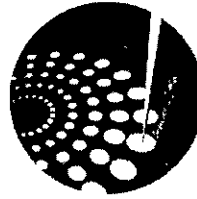
Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.

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

Insuficiencia renal o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado (en un 30% en caso de deterioro moderado del hígado).

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 16138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN AL PACIENTE

2006

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

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

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

Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con Nalona. 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 Nalona, hable con su médico o con su enfermero/a.

Si olvidó usar Nalona

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

Si interrumpe el tratamiento con Nalona

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 o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Nalona 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 frecuentes afectan a más de 1 cada 10 pacientes

Frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

Poco frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

Raros afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes

Muy raros Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

No conocido: 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.

El efecto adverso limitante de la dosis de Nalona 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 frecuentes:

Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucocitopenia)

Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina)

Reducción de la cifra de plaquetas (trombocitopenia)

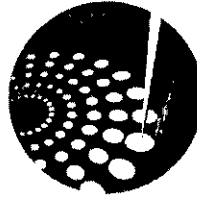
Infecciones

Náuseas

Vómitos

Inflamación de las mucosas

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



2 6 6 6

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Aumento de la concentración sanguínea de creatinina

Aumento de la concentración sanguínea de urea

Fiebre

Fatiga

Frecuentes:

Sangrado (hemorragia)

Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio

Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)

Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia)

Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria

Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT

Aumento de la enzima fosfatasa alcalina

Aumento del pigmento de la bilis

Bajada del nivel de potasio sanguíneo

Alteración de la función (disfunción) cardíaca

Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)

Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)

Alteración de la función pulmonar

Diarrea

Estreñimiento

Úlceras en la boca (estomatitis)

Pérdida de apetito Poco frecuentes:

Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)

Raras:

Infección de la sangre (sepsis)

Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)

Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)

Somnolencia

Pérdida de voz (afonía)

Insuficiencia circulatoria aguda

Enrojecimiento de la piel (eritema)

Inflamación de la piel (dermatitis)

Picor (prurito)

Erupción cutánea (exantema maculoso)

Sudación excesiva (hiperhidrosis)

Muy raras:

Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)

Destrucción de glóbulos rojos de la sangre

Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)

Alteración del sentido del gusto

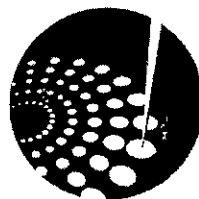
Alteración de la sensibilidad (parestesias)

Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)

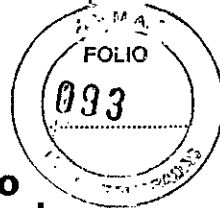
Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)

Trastornos neurológicos

Falta de coordinación (ataxia) inflamación del cerebro(encefalitis)



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN AL PACIENTE

2666

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 Ha habido comunicaciones de tumores secundarios (síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo establecer una relación causal con bendamustina.

Se han comunicado un número pequeño de casos de reacciones de piel graves (síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica), aunque 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 informe, comuníquelo a su médico.

CONSERVACIÓN DE NALONA

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

No utilizar Nalona después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

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

Las soluciones para perfusiones correctamente preparadas según las instrucciones que se listan al final de este prospecto son estables en bolsas de polietileno a temperatura ambiente / 60% de humedad relativa durante 3,5 horas y en nevera durante 2 días. Nalona no contiene conservantes. Por tanto, la solución no debe usarse pasados estos plazos.

El usuario es responsable de mantener las condiciones asépticas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades de 25 mg y 100 mg

Envases conteniendo 10 unidades de 25 mg y 100 mg para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

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

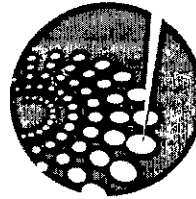
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Director Técnico: Jorge A. Moglia

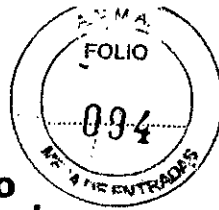
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**




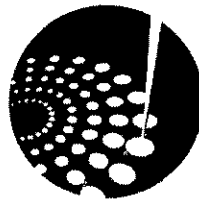
INFORMACIÓN AL PACIENTE

2 6 6 6

Laboratorio Internacional Argentino S.A
Dirección Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT:


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 16138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

2 6 6 6

**NALONA 25
NALONA 100
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 mg**

Polvo liofilizado para inyectable
Administración Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULAS:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42.50 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Agente alquilante análogo de las mostazas nitrogenadas. Clasificación ATC L01AA09.

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 de Durie-Salmon con progresión o estadio III) 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 o bortezomib.

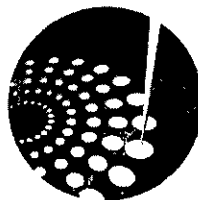
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

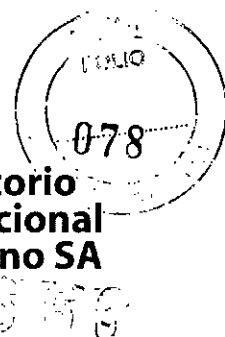
El clorhidrato de bendamustina es un fármaco antineoplásico del grupo de los alquilantes, cuya acción antineoplásica radica en la alquilación del ADN y la consiguiente formación de uniones cruzadas entre las hebras simples y dobles del mismo, y alteración de la transcripción, síntesis y reparación del mismo.

Su actividad, estudiada in vitro en líneas celulares humanas, mostró un perfil diferente a otros alquilantes, no mostrando una resistencia cruzada o solamente demostrando resistencia muy baja en células tumorales humanas con distintos mecanismos de

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

resistencia, explicado en parte por una interacción con el ADN comparativamente más prolongada.

Leucemia linfocítica Crónica

Su indicación para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica se sustenta por medio de un estudio abierto, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, se evaluaron 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. 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 Clorambucilo (CIB) (21,5 meses vs. 8,3 meses, $p < 0,0001$). La sobrevida global no mostró diferencias estadísticamente significativas. La mediana de duración de la remisión fue de 19 meses bajo Bendamustina y 6 meses bajo CIB ($p < 0,0001$). La evaluación de seguridad en ambos brazos terapéuticos no mostró eventos adversos inesperados en tipo, ni en 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 por reacciones alérgicas.

Linfomas indolentes no Hodgkin

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

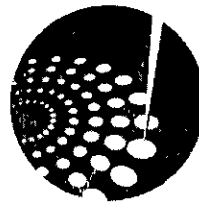
En el estudio pivotal, abierto, multicéntrico y prospectivo, 100 pacientes con linfoma indolente no Hodgkin de células B, los cuales no habían respondido a una monoterapia o terapia de combinación con Rituximab fueron tratados con Bendamustina en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 ciclos de quimioterapia o terapia biológica. La cantidad media de ciclos terapéuticos anteriores con Rituximab era de dos. Los pacientes no habían respondido o bien habían progresado dentro de un plazo de 6 meses de terapia con Rituximab. La dosis de Bendamustina fue de 120 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 con una duración mínima planificada de 6 ciclos.

La duración del tratamiento se rigió por la respuesta (por lo menos 6 ciclos). 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 con Rituximab fue de dos. La tasa de respuesta global fue de 76% con una mediana de duración de respuesta de 5 meses (29 semanas [95% KI 22,1 - 43,1]).

Mieloma múltiple

En un estudio abierto aleatorizado multicéntrico prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon).

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



FOLIO
079
Laboratorio
Internacional
Argentino SA

2686

PROYECTO DE PROSPECTO

La terapia primaria con clorhidrato de Bendamustina en combinación con Prednisona (BP) se comparó con el tratamiento con Melfalán y Prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes jugaron un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología fue clorhidrato de Bendamustina 150 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 o Melfalán 15 mg/m² i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con Prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP presentaron 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 y 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 correspondió con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducida con una frecuencia significativamente mayor.

FARMACOCINETICA

Distribución

El tiempo de vida media de eliminación terminal $t_{1/2\beta}$ 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 19,3L. En condiciones de estado estable después de una inyección en bolo i. v., el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5 L. La unión a proteínas plasmáticas es mayor al 95% (con preferencia albúmina).

Metabolismo.

Los datos in vitro indican que la bendamustina se metaboliza principalmente mediante hidrólisis en metabolitos que tienen una baja actividad citotóxica. Los estudios in vitro indican que dos metabolitos activos menores, el M3 y el M4, se forman principalmente por acción de la isoenzima CYP1A2.

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

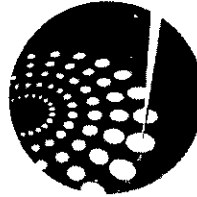
La media de clearance total después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se halló en la orina dentro de las 24 horas. Las cantidades excretadas por medio de la orina, resultó el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > 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 resultó alterada. Respecto de C_{máx}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volumen de distribución y clearance, no se observó una diferencia significativa con pacientes con función hepática y renal normal. AUC y clearance en general son inversamente proporcionales a la bilirrubina sérica.

Función renal limitada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

2668

En pacientes con un 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.

Pacientes mayores

En los estudios farmacocinéticos se incluyeron pacientes de hasta 84 años. Una mayor edad no influyó sobre la farmacocinética de Bendamustina.

Sexo

La farmacocinética de la bendamustina fue similar entre pacientes de ambos sexos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La infusión se debe realizar bajo control médico con correspondiente calificación y experiencia en el uso de quimioterápicos.

El tratamiento no debe iniciarse si los leucocitos y/o plaquetas descendieron por debajo de valores de $3 \times 10^9/L$ o $75 \times 10^9/L$ respectivamente.

Recomendaciones posológicas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC)

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en el Día 1 y 2 del ciclo de 28 días, hasta completar los 6 ciclos.

Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para leucemia linfocítica aguda:

La administración de BENDAMUSTINA debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado (Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 4 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$), podrá reiniciarse el tratamiento con BENDAMUSTINA según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Podría considerarse reajustar la dosis en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante

Recomendaciones posológicas para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin (LNH).

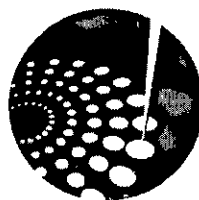
Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta completar los 8 ciclos.

Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para linfoma no-Hodgkin: La administración de BENDAMUSTINA debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado (Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 3 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$), podrá reiniciarse el tratamiento con BENDAMUSTINA según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Mieloma múltiple

Laboratorio Internacional Argentina S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



2662

PROYECTO DE PROSPECTO

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 con Melfalán y Prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes jugaron un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología fue clorhidrato de Bendamustina 150 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 o Melfalán 15 mg/m² i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con Prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP presentaron una mediana de sobrevida libre de progresión significativamente más larga que los pacientes bajo MP (15 meses [95% KI 12 - 21] vs. 12 meses [95% KI 10 - 14] ($p = 0,0566$)). El tiempo medio hasta el fracaso terapéutico fue 14 meses con BP y 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y 12 meses con MP. La diferencia en la sobrevida global fue estadísticamente no significativa (35 meses bajo BP vs. 33 meses bajo MP). La tolerancia en ambos grupos de tratamiento correspondió con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducida con una frecuencia significativamente mayor.

En el caso de toxicidad no hematológica, se reducirá la dosis de acuerdo al grado de toxicidad más alto alcanzado en el ciclo terapéutico anterior. En el caso de una toxicidad de grado 3, se recomienda una reducción de la dosis de un 60%. En el caso de una toxicidad de grado 4, se recomienda la 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.

En el caso de manipular Bendamustina, evitar la inhalación y contacto con la piel y las mucosas (llevar guantes y vestimenta de protección). Las partes del cuerpo contaminadas se deben enjuagar y limpiar a fondo con agua y jabón; lavar los ojos con solución fisiológica. De ser posible, se recomienda trabajar con bancos de seguridad especiales (Flujo laminar) con lámina descartable absorbente Impermeable a los líquidos. Las colaboradoras embarazadas deben ser excluidas de la manipulación con citostáticos. El polvo concentrado para solución de infusión se debe reconstituir con agua para fines inyectables, diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución de inyección y luego administrar por medio de infusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aséptico.

Reconstitución

Cada vial de 25 mg de clorhidrato de bendamustina se debe disolver en 10 ml de agua para inyección y agitar. Cada vial de 100 mg de clorhidrato de bendamustina se debe disolver en 40 ml de agua para inyección y agitar. El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de clorhidrato de bendamustina por ml y da como resultado una solución clara incolora.

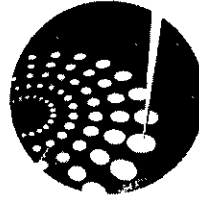
Dilución

Una vez que hay una solución clara (por lo general, después de 5-10 minutos), se diluye la dosis total recomendada de Bendamustina de inmediato con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución inyectable, de modo de obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml.

Bendamustina no se puede diluir con otra solución inyectable salvo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Administración

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

2 6 9 6

La solución se administra como infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos. Los viales están previstos exclusivamente para un uso único. El medicamento no utilizado o el material de desecho deben ser descartados de acuerdo con los requerimientos nacionales.

Duración de la conservación

El polvo se debe reconstituir Inmediatamente después de abrir el vial. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con solución de inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Solución de infusión

Después de la reconstitución y dilución, la solución es química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 °C/60% de humedad relativa ambiente y 2 días de 2 °C a 8 °C en bolsas de polietileno. Desde un punto de vista microbiológico, la preparación lista para usar debería usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el usuario es responsable por la duración y las condiciones de conservación.

Conservar el vial en la caja para preservar el contenido de la luz.

Estabilidad del reconstituido

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los otros componentes

- Lactancia.
- Trastorno grave de la función hepática (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones severas del hemograma (disminución de los valores de leucocitos y/o plaquetas a < 3.000/1110 < 75.000/ μ 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, 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/ μ l o > 100.000/ μ l respectivamente.

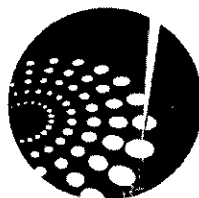
Infecciones

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

Reacciones cutáneas

Se describieron distintas reacciones cutáneas. Entre estos eventos, se cuentan exantemas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema 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.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

2666

En caso de que las reacciones cutáneas sean progresivas, interrumpir o suspender el tratamiento con En caso de reacciones cutáneas graves con sospecha de una conexión causal con el clorhidrato de bendamustina, suspender el tratamiento.

Pacientes con cardiopatías

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

Náuseas, vómitos

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

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes en estudios clínicos, se describió la presencia de síndrome de lisis tumoral en relación con tratamiento con bendamustina. Usualmente, comienza dentro de las 48 horas después de la primera dosis de bendamustina 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 bendamustina, pero no se 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 grado 3 o más graves no fueron expuestos nuevamente, al principio activo ("rechallenged").

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 espermatozoides.

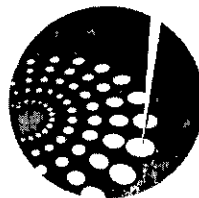
Extravasación

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 bendamustina en combinación con medicamentos mielosupresores, se puede potenciar la acción de bendamustina 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 bendamustina.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

2 6 6 6

PROYECTO DE PROSPECTO

La combinación de bendamustina 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 Inmunocomprometidas por su enfermedad de base.

La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) está implicada en el metabolismo de la bendamustina. 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 bendamustina en embarazadas. En estudios no clínicos, la bendamustina fue letal en embriones y fetos, teratógena y genotóxica.

La bendamustina 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 bendamustina, 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.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

A los hombres tratados con bendamustina, 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 bendamustina, 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, está contraindicada en la lactancia. Durante el tratamiento con bendamustina, no se debe amamantar.

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

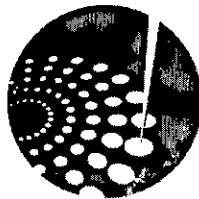
No se realizaron estudios respecto de las repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar maquinaria. Durante el tratamiento con bendamustina, sin embargo, se

informó acerca de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. 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).

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



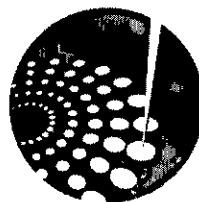
PROYECTO DE PROSPECTO

2 6 6 6

De la tabla se pueden apreciar los datos de los estudios clínicos con clorhidrato de bendamustina.

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar			Sepsis	Neumonía atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia			Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico		Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis	

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 19138



PROYECTO DE PROSPECTO

2666

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea		Infertilidad	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia			

Se han comunicado un número pequeño de casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de Necrosis 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.

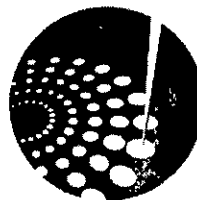
Ha habido casos de tumores secundarios, como síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda y carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación con bendamustina

Sobredosis

Tras la aplicación de una perfusión 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 (criterios comunes de toxicidad) 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.

Medidas

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 pequeña medida.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

2666

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal
(011)-4-962-2247 Ó (011)4-962-6666. Atención especializada para adultos:
Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades de 25 mg y 100 mg
Envases conteniendo 10 unidades de 25 mg y 100 mg para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

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

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

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A. – Calle N°8, esquina N°7, Parque Industrial Pilar – Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Jorge A. Moglia
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A
Dirección Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT:

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138