



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5068

BUENOS AIRES, 08 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008653-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

5068

Que a fojas 141 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ERIOTIB / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, 25 mg; 100 mg, aprobada por Certificado N° 56.718 y Disposición N° 3019/12, propiedad de la firma ERIOCHEM S.A., cuyos textos constan de fojas 32 a 97.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3019/12 los prospectos autorizados por las fojas 32 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5068

ARTICULO 3°. - 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° 56.718 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008653-13-5

DISPOSICIÓN N° **5068**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6)

d



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5068** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.718 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ERIOCHEM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ERIOTIB / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, 25 mg; 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3019/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011707-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3019/12.-	Prospectos de fs. 32 a 97, corresponde desglosar de fs. 32 a 53.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"


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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma ERIOCHEM S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
56.718 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{08 AGO 2013}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008653-13-5

DISPOSICIÓN N° **5068**

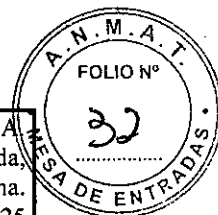
nc


**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

9

d

5068

**ERIOCHEM**

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

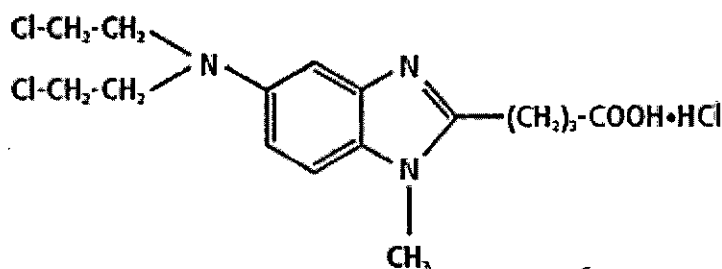
ERITIB
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

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

INFORMACION PARA EL MEDICO

FÓRMULA cuali-cuantitativa:

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

Fórmula estructural de Clorhidrato de Bendamustina**Nombre químico:**

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

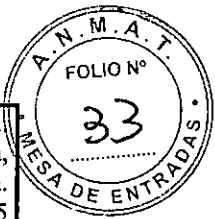
Fórmula molecular
 $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$
Peso molecular: 471.37**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

[Signature]
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

[Signature]
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

5068

**ERIOCHEM**

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

INDICACIONES Y USO

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

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

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

Terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínicamente al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

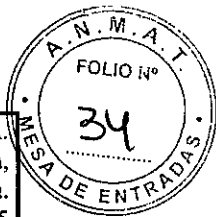
In vitro, el enlace de Bendamustina a las proteínas plasmáticas humanas varió entre 94-96% y fue independiente de la concentración de 1-50 $\mu\text{g/ml}$. La información sugiere que no es probable que Bendamustina se desplace o sea desplazada por drogas que se unen altamente a las proteínas. La sangre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

Metabolismo

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

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

Eliminación

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10 × LSN y bilirrubina total 1,5-3 × LSN) o severa (bilirrubina total > 3 × LSN).

Efecto de la edad

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

Efecto del género

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

Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina no se ha establecido. Basado en una comparación de un estudio cruzado, los sujetos japoneses (n=6) tuvieron en

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

exposiciones promedio que fueron 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia sobre la seguridad y eficacia de Bendamustina en sujetos japoneses no se ha establecido.

Farmacocinética/Farmacodinamia

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de dosificación para LLC

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

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

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

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

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

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

Instrucciones de dosificación para LNH

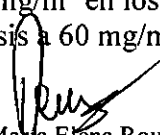
Dosis recomendada: La dosis recomendada es 120 mg/m^2 administrados de manera intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por hasta 8 ciclos.

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

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

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

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


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

Instrucciones de dosificación para Mieloma Múltiple

Clorhidrato de Bendamustina 120 - 150 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; 60 mg/m² de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas.


Reconstitución/preparación para administración intravenosa

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

Estabilidad del preparado

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

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


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Mielosupresión**

Los pacientes tratados con Bendamustina son más propensos a experimentar mielosupresión. En los dos estudios LNH, 98% de los pacientes tuvieron mielosupresión grado 3-4 (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión; cada uno debido a sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía por una infección oportunista (CMV).

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

Infecciones

Se ha registrado infección, incluyendo neumonía y sepsis en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. Se ha asociado la infección con la hospitalización, shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con Bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión que siguen la terapia con Bendamustina contactar a su médico si presentan síntomas o signos de infección.

Reacciones a la infusión y anafilaxia.

Las reacciones a la infusión de Bendamustina se han producido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y reacciones cutáneas. En raras instancias la anafilaxia severa y reacciones anafilactoides han ocurrido, particularmente en el segundo y ciclos subsiguientes de la terapia. Monitorear clínicamente y discontinuar la droga por reacciones severas. Se debe preguntar a los pacientes acerca de síntomas sugerentes de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones de tipos alérgicas de grado 3 o peores no volvieron a ser expuestos. Se deberían considerar medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en ciclos subsecuentes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2. Se debe considerar la discontinuidad en pacientes con reacciones a la infusión grado 3 ó 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha registrado el Síndrome de Lisis Tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. El comienzo tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, sin intervención, puede conducir a la falla renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

adecuadamente el estado de volumen y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, particularmente los niveles de potasio y ácido úrico. También se ha utilizado el alopurinol durante el inicio de la terapia con Bendamustina. De todos modos, existe un aumento del riesgo de toxicidad severa de la piel cuando Bendamustina y alopurinol se administran concomitantemente.

Reacciones de la piel

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

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

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

Otras enfermedades malignas

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

Uso en el embarazo

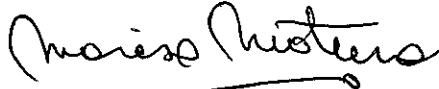
Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las dosis simples intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causaron un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y disminución en el peso corporal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

REACCIONES ADVERSAS

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 349 pacientes que participaron en un ensayo activamente-controlado (N=153) para el tratamiento de LLC y dos estudios de grupo único (N=176) para el tratamiento de LNH indolente de células B. Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variadas, los promedios de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los promedios en ensayos clínicos de otra droga, y puede no reflejar los promedios observados en la práctica.

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


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.



Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

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

Otras enfermedades malignas.

Experiencia de ensayos clínicos en LLC

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

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

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

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

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

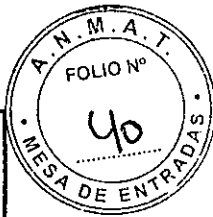
La Tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, sin considerar su atribución, que se registraron en $\geq 5\%$ de pacientes en cualquiera de los dos grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio LLC.

Clase de órgano del sistema	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado %
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

5068

**ERIOCHEM**

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

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

Clase de órgano del sistema	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Metabolismo y trastornos nutricionales				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

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

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

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

Experiencia de ensayos clínicos en LNH

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

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

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

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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

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

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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

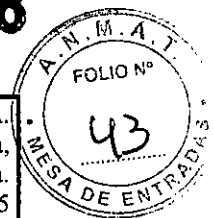


Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Todos los grados	Grados 3/4
Término preferencial		
Nasofaringitis	11 (6)	0
Investigaciones		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastorno músculoesqueléticos y de tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor de hueso	8 (5)	0
Trastorno del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Vértigos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastorno respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringo-laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Ronquido	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Sequedad de la piel	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0

Bioq. María Elena Kouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Término preferencial	Grados 3/4
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4 se describen toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado de CCT, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados. Los valores químicos de laboratorio clínicamente importantes que eran nuevos o empeoraron con respecto a los valores de referencia y ocurrieron en >1% de los pacientes a grado 3 ó 4, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

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

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

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

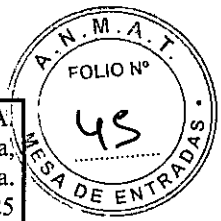
Las reacciones adversas serias relacionadas con las drogas registradas en los ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión. Las reacciones adversas que ocurrieron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con Bendamustina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

Experiencia Post-Marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de post-aprobación de Bendamustina. Debido a que estas reacciones son registradas voluntariamente de una

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

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

población de medida incierta, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: anafilaxia y reacciones en el sitio de la inyección o infusión incluyendo prurito, irritación, dolor e hinchazón.

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

INTERACCIONES CON DROGAS

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

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

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría D

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

(exonfalo)] e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en ratas a las que se les administró la dosis. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras la está recibiendo, se debe advertir al paciente del riesgo potencial para el feto.

Madres durante la lactancia

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

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

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

Leucemia linfocítica crónica

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

Linfoma no-Hodgkin

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Efecto sobre el género

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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

Leucemia linfocítica crónica

En el estudio clínico aleatorio LLC, el tasa de respuesta completa (TRC) para hombres (n=97) y mujeres (n=56) en el grupo Bendamustina fue de 60% y 57%, respectivamente. La TRC para hombres (n=90) y mujeres (n=58) en el grupo clorambucilo fue de 24% y 28%, respectivamente. En este estudio, la media de supervivencia sin progreso para hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y 6 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo. Para mujeres, la media de supervivencia sin progreso fue de 13 meses en el grupo de tratamiento con Bendamustina y 8 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin

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

SOBREDOSIS

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

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

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

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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**Carcinogenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

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

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

Se han registrado deterioro de espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total en pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con

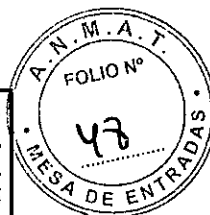
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marija Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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



otras drogas. En algunas instancias, la espermatogénesis puede retornar en pacientes en remisión, pero esto sólo puede ocurrir varios años después de que se ha discontinuado la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial a sus capacidades reproductivas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

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

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

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

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

Tabla 5: Datos de eficacia para LLC

	Bendamustina (N=153)	Clorambucilo (N=148)	Valor-p
Índice de Respuesta n(%)			
IC = intervalo de confianza			
* RC se definió como recuento de linfocitos periféricos $\leq 4,0 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, hemoglobina $> 110g/L$, sin transfusiones, ausencia de hepatoesplenomegalia palpable, nódulos linfáticos $\leq 1,5 \text{ cm}$, $< 30\%$ de linfocitos sin nodularidad en médula ósea al menos			

Bioq. María Elena Rouge
ApoDERADA
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Ifis Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


**ERIOCHEM**

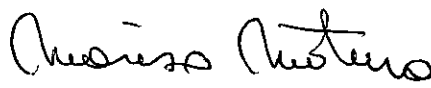
ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 5: Datos de eficacia para LLC

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

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


Biol. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

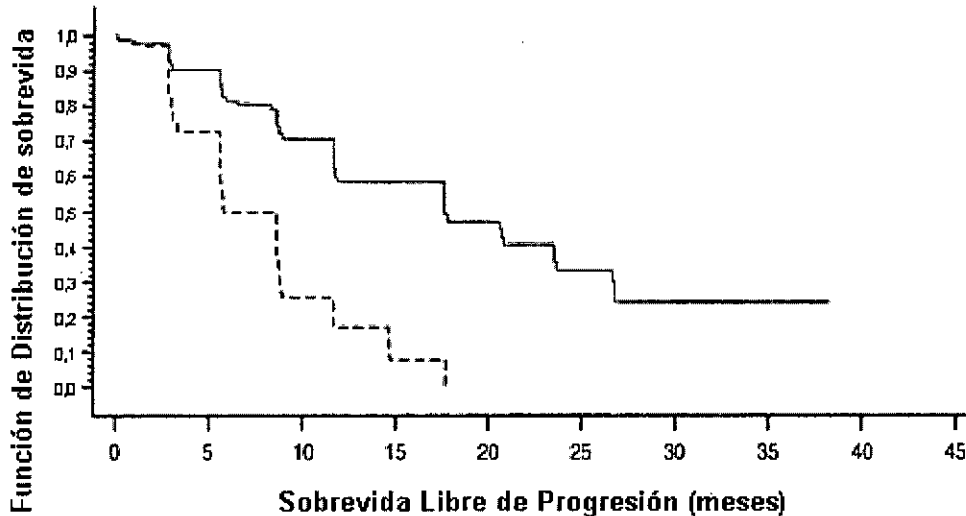

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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

Figura 1. Sobrevida Libre de Progresión




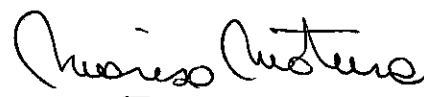
Estudio de tratamiento - BENDAMUSTINA - Clorambucilo

Linfoma no Hodgkin (LNH)

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

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


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

5068

**ERIOCHEM**

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

Tabla 6: Información de eficacia para LNH*	
	Bendamustina (N=100)
IC = intervalo de confianza	
* Evaluación del CRI se basa en los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificados (GTI-CR) ² . Las modificaciones de GTI-CR especificaron que una médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplían todos los demás criterios de RC sería anotada como RP. No fue necesario que la longitud de las muestras de médula ósea sea ≥ 20 mm	
Índice de respuesta (%)	
Índice de respuesta completa (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64,3; 82,3)
Respuesta completa (RC)	13
Respuesta completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta parcial (RP)	57
Duración de la respuesta (DR)	
Media, meses (95% IC)	9,2 meses
	(7,1; 10,8)

Experiencia de ensayos clínicos en Mieloma Múltiple

En un estudio abierto aleatorizado multicéntrico prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon). La terapia primaria con clorhidrato de bendamustina en combinación con prednisona (BP) se comparó con el tratamiento melfalano y prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes desempeñó un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología era clorhidrato de bendamustina 150 mg/m^2 i.v. en los días 1 y 2 o melfalano 15 mg/m^2 i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP tenían una mediana de sobrevida libre de progresión significativamente más larga que los pacientes bajo MP (15 meses [95% KI 12 - 21] vs. 12 meses [95% KI 10 - 14]) ($p = 0,0566$). El tiempo medio hasta el fracaso terapéutico fue 14 meses con BP más 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y 12 meses con MP. La diferencia en la sobrevida global fue estadísticamente no significativa (35 meses bajo BP vs. 33 meses bajo MP). La tolerancia en ambos grupos de tratamiento correspondía con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducido con una frecuencia significativamente mayor.

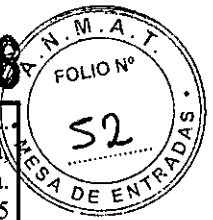
INFORMACIÓN ÚTIL PARA EL PACIENTE

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoqerada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

5068

**ERIOCHEM**

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

Mielosupresión: Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que Bendamustina causará una disminución en los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Ellos necesitarán un seguimiento frecuente de estos parámetros. Se los debe instruir para que registren dificultad para respirar, fatiga importante, sangrado, fiebre u otros signos de infección.

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

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

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

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

ERITIB, 25 mg x 1 frasco ampolla.

ERITIB, 100 mg x 1 frasco ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

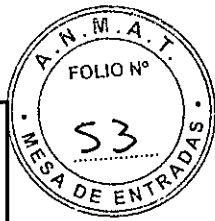
Certificado Nº: 56.718

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

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

5068



ERIOCHEM

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

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.
Bibliografía: PDR 2010.
Revisión: Mayo 2013.

Marisa Motura

María Elena Rouge
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

2