

## DISPOSICIÓN N° 9353



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 17 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000078-15-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 9353



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9353



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BENDAMUSTINA GLENMARK y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 26/07/2016 13:04:56 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

## DISPOSICIÓN N° 9353



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000078-15-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

---

---

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

---

---

**BENDAMUSTINA GLENMARK**  
**BENDAMUSTINA 25 mg**  
**BENDAMUSTINA 100 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectables**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

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

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

**Contenido del prospecto**

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

**1. Qué es BENDAMUSTINA GLENMARK y para qué se utiliza**

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

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

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

## **2. Antes de usar BENDAMUSTINA GLENMARK**

### **No use BENDAMUSTINA GLENMARK**

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de BENDAMUSTINA GLENMARK;
- durante la lactancia;
- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- si tiene coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causada por problemas de hígado o sangre (ictericia);
- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre (glóbulos blancos < 3.000/ $\mu$ L o plaquetas < 75.000/ $\mu$ L);
- si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento;
- si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucopenia).
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

**Tenga especial cuidado con BENDAMUSTINA GLENMARK**

- en caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- en caso de infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK. Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de BENDAMUSTINA GLENMARK. Su médico será consciente de ello y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la infusión tras su primer ciclo de tratamiento.

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

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

### **Uso de otros medicamentos**

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

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

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

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

### **Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

BENDAMUSTINA GLENMARK puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere claramente necesario. Si recibe éste tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para su hijo. Se recomienda la consulta genética.

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

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

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





Lactancia

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

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

**3. Cómo usar BENDAMUSTINA GLENMARK**

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

**Leucemia linfocítica crónica**

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

**Linfomas no-Hodgkin**

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

### **Mieloma múltiple**

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

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

### Insuficiencia renal o hepática

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

No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función del riñón. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

### Cómo se administra

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

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

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

### Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK. La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Si le preocupa algo o tiene alguna duda sobre el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK, hable con su médico.



**Si olvidó usar BENDAMUSTINA GLENMARK**

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

**Si interrumpe el tratamiento con BENDAMUSTINA GLENMARK**

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

**4. Posibles efectos adversos**

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

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

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

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (necrosis) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravasular). Si se administra el producto fuera de un vaso, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias de la administración de esta forma pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel.

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

**Muy frecuente:**

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

**Frecuente:**

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

**Poco frecuente:**

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

**Rara:**

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

**Muy rara:**

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia)
- Ataque cardiaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardiaca
- 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

**Frecuencia no conocida:**

- Insuficiencia hepática

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



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica). La relación con bendamustina no está clara. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### **5. Conservación de BENDAMUSTINA GLENMARK**

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

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

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

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

El usuario es responsable de mantener las condiciones asépticas.

#### **6. Información adicional**

##### **Composición de BENDAMUSTINA GLENMARK**

El principio activo es bendamustina clorhidrato.

1 vial contiene 25 mg de bendamustina clorhidrato

1 vial contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato

El otro componente es manitol.



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**Aspecto del producto y contenido del envase**

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

El polvo es de aspecto blanco a blanco apagado.

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

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

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

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

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

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)**

**Certificado N° XXXXXX**

*Última revisión: Julio 2016*



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

Elaborado en  
**Glenmark Generics S.A.**  
Calle 9 N° 593  
Parque Industrial Pilar  
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina  
T +54 0230-4529555  
Correo electrónico: [infoargentina@glenmarkpharma.com](mailto:infoargentina@glenmarkpharma.com)  
[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)  
Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Glenmark Generics S.A.  
CUIT 33687679909  
Directorio



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**BENDAMUSTINA GLENMARK**

**BENDAMUSTINA 25 mg**

**BENDAMUSTINA 100 mg**

**Polvo liofilizado para inyectables**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada frasco ampolla de Bendamustina Glenmark 25 mg contiene:**

Bendamustina clorhidrato 25,0 mg

Excipientes: Manitol

**Cada frasco ampolla de Bendamustina Glenmark 100 mg contiene:**

Bendamustina clorhidrato 100,0 mg

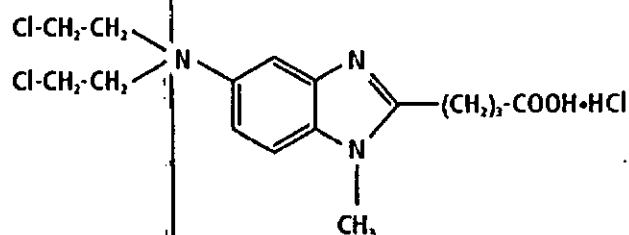
Excipientes: Manitol

**ACCION TERAPEUTICA**

Bendamustina es un agente alquilante con actividad antineoplásica.

**Clasificación ATC: L01AA09**

**Fórmula estructural y molecular**



**INDICACIONES**

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### Propiedades farmacodinámicas

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

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

### Leucemia linfocítica crónica

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

### Linfomas no-Hodgkin indolentes

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

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

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

#### *Mieloma múltiple*

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

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### Distribución

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

##### Metabolismo

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P<sub>450</sub>. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatión. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

##### Eliminación

El aclaramiento total medio en 12 pacientes, después de 30 minutos de infusión IV de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **MODO DE ADMINISTRACION**

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

- Bendamustina Glenmark vial de 25 mg: añadir sólo 5 mL de agua estéril para inyección.
- Bendamustina Glenmark vial de 100 mg: añadir sólo 20 mL de agua estéril para inyección.

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

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

La administración de Bendamustina Glenmark debe cumplirse dentro de este periodo.

## CONTRAINDICACIONES

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

**Mielosupresión:** Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente las siguientes cifras: Recuento de leucocitos > 4.000/ $\mu$ L o recuento de plaquetas > 100.000/ $\mu$ L.

**Infecciones:** Se han notificado casos de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En raras ocasiones la infección ha estado relacionada con una hospitalización, un shock séptico o la muerte. Los pacientes que presentan neutropenia o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones. A los pacientes que presenten mielosupresión después del tratamiento con bendamustina clorhidrato se les aconsejará que se pongan en contacto con un médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.

**Anafilaxis y reacciones a la infusión:** Las reacciones a la infusión de bendamustina clorhidrato han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la infusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la infusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

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

**Pacientes con trastornos cardiacos:** Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/L, y se realizarán ECG.

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

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

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

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina es embriotóxica y teratógena. Bendamustina induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina ha sido cancerígena.

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

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

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

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P<sub>450</sub> (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores del CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

**Embarazo:** No hay datos suficientes sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina clorhidrato resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica. Bendamustina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Hay que informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con bendamustina durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de consejo genético.

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

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

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

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

## REACCIONES ADVERSAS

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

Clasificación por Sistemas y Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infección sin especificar
	Rara	Sepsis
	Muy rara	Neumonía atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas	Frecuente	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia
	Frecuente	Hemorragia, anemia, neutropenia
	Muy rara	Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuente	Hipersensibilidad sin especificar
	Rara	Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
	Muy rara	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Insomnio
	Rara	Somnolencia, afonía
	Muy rara	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis
Trastornos cardíacos	Frecuente	Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia
	Poco frecuente	Derrame pericárdico
	Muy rara	Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, hipertensión
	Rara	Insuficiencia circulatoria aguda
	Muy rara	Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disfunción pulmonar
	Muy rara	Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, estomatitis
	Muy rara	Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar
	Rara	Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculo-papulosa, hiperhidrosis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Amenorrea
	Muy rara	Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia
	Frecuente	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia
	Muy rara	Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias	Muy frecuente	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea
	Frecuente	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia

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

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

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

### **SOBREDOSIFICACION**

Tras la aplicación de una infusión de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.

En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m<sup>2</sup>. La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

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

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

**Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez** (011) 4962-6666/2247  
**Hospital Dr. A. Posadas** (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160  
**Hospital Pedro de Elizalde** (011) 4300-2115 / 4362-6063  
**Hospital Dr. Juan A. Fernández** (011) 4808-2655

**PRESENTACIONES**

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

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

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

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

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

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

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

Certificado N° XXXXX

Última revisión: Julio 2016

Elaborado en

**Glenmark Generics S.A.**

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: [infoargentina@glenmarkpharma.com](mailto:infoargentina@glenmarkpharma.com)

[www.glenmark-generics.com](http://www.glenmark-generics.com)

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Glenmark Generics S.A.

CUIT 33687679909

Directorio



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA**  
**Envase Primario**

**BENDAMUSTINA GLENMARK**  
**BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**VIA IV**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 25,00 mg  
Excipientes: Manitol c.s.

Lote  
Vencimiento


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

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

Elaborado en  
*Glenmark Generics S.A.*



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
Glenmark Generics S.A.  
CUIT 33687679909  
Directorio



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

**PROYECTO DE ETIQUETA**  
**Envase Primario**

**BENDAMUSTINA GLENMARK**  
**BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg**

**Polvo liofilizado para inyectable**

**VIA IV**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Composición**

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

Lote  
Vencimiento

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

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

Elaborado en  
*Glenmark Generics S.A.*  
*Sensible*



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Glenmark Generics S.A.  
CUIT 33687679909  
Directorio



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

## PROYECTO DE ESTUCHE

### BENDAMUSTINA GLENMARK BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

**Polvo liofilizado para inyectable      Inyectable para infusión intravenosa**

**INDUSTRIA ARGENTINA      VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Contenido:** 1 frasco ampolla

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene: Bendamustina clorhidratado 25,00 mg  
Excipientes: Manitol c.s.

**Posología:** ver prospecto adjunto

Lote  
Vencimiento

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

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

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

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

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Glenmark Generics S.A.  
CUIT 33687679909  
Directorio

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080



BENDAMUSTINA GLENMARK  
Polvo Liofilizado para Inyectable

## PROYECTO DE ESTUCHE

### BENDAMUSTINA GLENMARK BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable      Inyectable para infusión intravenosa

INDUSTRIA ARGENTINA      VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 1 frasco ampolla

#### Composición

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

Posología: ver prospecto adjunto

Lote

Vencimiento

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

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

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Glenmark Generics S.A.  
CUIT 33687679909  
Directorio

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080





18 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9353**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58077**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000078-15-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

641668

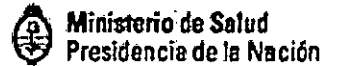
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

641671



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798





Buenos Aires, 17 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9353

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58077**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: GLENMARK GENERICS S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7250

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BENDAMUSTINA GLENMARK

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 42,5 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25,0 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO-AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 3 HS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: 3 HORAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BENDAMUSTINA GLENMARK

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 100 mg

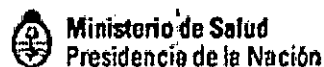
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caberos 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

**Excipiente (s)**

MANITOL 170 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100,0 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO-AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 3 HS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: 3 HORAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

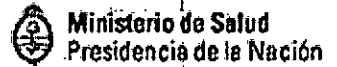
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: ENDOVENOSA

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

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A.	603/16	CALLE 9 ING. MEYER OKS Nº 593	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

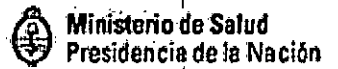
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000078-15-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA