



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-81664448-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-81664448-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MEXED / BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA 25 mg – 100 mg; aprobado por Certificado N° 56.777.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEXED / BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA 25 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-88880119-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-88879999-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.777, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-81664448-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.29 18:25:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.29 18:25:48 -03:00

Proyecto de Prospecto para Profesional

Industria Argentina

MEXED 25 - 100

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla **MEXED 25** contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Excipientes: Manitol 42,5 mg

Cada frasco ampolla **MEXED 100** contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Excipientes: Manitol 170 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Código ATC L01AA09.

INDICACIONES

Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.

Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II 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.

ACCION FARMACOLÓGICA

Bendamustina es un fármaco anticancerígeno químicamente relacionado con los agentes alquilantes, pero que incorpora un anillo benzimidazólico que le otorga a la molécula propiedades como análogo de las purinas. Se caracteriza por una actividad bifuncional, aunque su mecanismo preciso de acción persiste desconocido.

Se relaciona químicamente con los agentes alquilantes ciclofosfamida y clorambucilo. La singularidad es que incorpora un anillo benzimidazólico que confiere a la molécula propiedades como análogo de las purinas.

Bendamustina se caracteriza por una actividad bifuncional. Induce a la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53 con un efecto dañino para el ADN más pronunciado y de mayor duración comparado con otros agentes alquilantes. Además, promueve a “la catástrofe mitótica” (alteración de la división celular) mediante la baja regulación de los puntos de control mitóticos, ofreciendo potencialmente la razón de su actividad antitumoral en pacientes resistentes y recurrentes a la quimioterapia. Bendamustina es activa contra células en división y en estado quiescente.

Farmacocinética

Distribución

La semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ de bendamustina en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión I.V. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos. Después de 30 minutos de perfusión I.V. el volumen de distribución central fue de 19,3 litros. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus I.V. 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 P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatión. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

La media total de clearance total en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión I.V. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min.

Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares [conjugados].

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_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la t_{1/2β}, el volumen de distribución y clearance. El AUC y clearance corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con clearance 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_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la t_{1/2β}, el volumen de distribución y clearance..

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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: perfusión intravenosa

La perfusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico oncólogo 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 instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es $< 3.000/\mu\text{l}$ o si la de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{l}$.

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica.

Bendamustina clorhidrato $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab.

Bendamustina clorhidrato $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Mieloma múltiple

Bendamustina clorhidrato, 120 a $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, por vía I.V. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas.

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

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

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.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada

Reconstitución - Preparación para la administración intravenosa

Al manipular se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (hay que llevar guantes y ropa protectora). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina absorbente desechable, impermeable a los líquidos.

Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

1. Reconstitución

- Reconstituir asépticamente cada frasco ampolla de la siguiente manera:

BENDAMUSTINA INYECTABLE LIOFILIZADO 25 mg: Agregar 5 ml de agua para inyección (estéril, apirógena)

BENDAMUSTINA INYECTABLE LIOFILIZADO 100 mg: Agregar 20 ml de agua para inyección (estéril, apirógena)

- Agitar bien para obtener una solución clara, incolora o ligeramente amarilla, con una concentración de bendamustina clorhidrato de 5 mg/ml. El polvo liofilizado deberá disolverse completamente en 5 minutos. Si se observan partículas extrañas, o coloración intensa, el producto no deberá usarse.

Los viales son para un solo uso.

2. Dilución

Diluir inmediatamente la dosis total recomendada en solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección en un volumen final de 500 ml aproximadamente.

3. Administración

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse según normas preestablecidas para los productos oncológicos.

Estabilidad de la solución

El producto no contiene conservadores antimicrobianos. La solución deberá ser preparada lo más cerca posible del momento de la administración. Una vez diluida en cloruro de sodio al 0,9 %, será administrada al paciente en forma inmediata, aunque se la considera estable durante 24 horas conservada bajo refrigeración (2°C - 8°C) o durante 3 horas a temperatura ambiente (15°C - 30°C).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Durante el periodo de lactancia.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

Ictericia.

Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/ μ l o de la de plaquetas < 75.000/ μ l).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En estudios clínicos recientes se ha observado un aumento de la mortalidad asociado a la administración de bendamustina en tratamientos con combinaciones no aprobadas o fuera de las indicaciones autorizadas. Los casos con desenlace mortal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas), aunque también se notificaron casos fatales derivados de la toxicidad cardiaca, neurológica y respiratoria del medicamento.

Mielosupresión

Los pacientes tratados con bendamustina 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 un Recuento de leucocitos $> 4.000/\mu\text{l}$ o el recuento de plaquetas $> 100.000/\mu\text{l}$.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV).

El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar **linfocitopenia prolongada** ($< 600/\mu\text{l}$) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) ($< 200/\mu\text{l}$) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab.

Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). En caso de una disminución del recuento de células T CD4 positivas ($< 200/\mu\text{l}$) se debe considerar una profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ). A lo largo del tratamiento, todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción de labendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron

positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Reacciones cutáneas

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de bendamustina clorhidrato. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y de que deben buscar atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Al combinar bendamustina clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, 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.

Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con bendamustina clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

Náuseas, vómitos

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

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 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, pero no es necesario hacerlo sistemáticamente. Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo algunas fatales, siguiendo el uso de bendamustina principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.

Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche LPM, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

Cáncer cutáneo no melanoma

Se ha observado en estudios clínicos un incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en pacientes con terapias que contienen bendamustina. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de bendamustina 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 perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión 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 corticosteroides.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Anticoncepción

Bendamustina es teratogénica y mutagénica.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

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 corticosteroides, sea beneficioso.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*.

Cuando se combina bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar su efecto 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 a la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero apreciadas en animales con exposiciones a niveles similares a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo.

Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.

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

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

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.

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

En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos con bendamustina clorhidrato en ensayos clínicos.

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1000 < 1/100)	Raras (≥ 1/10000 < 1/1000)	Muy raras (<1/10000)
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar que incluye infecciones oportunistas (Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Sepsis	Neumonía atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda		

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, Trombocitopenia linfopenia	Hemorragia, Anemia, Neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio, Mareo		Somnolencia afonía	Disgeusia Parestesias, Neuropatía sensitiva periférica, Síndrome Anticolinérgico Trastornos neurológicos, Ataxia, Encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia,
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas vómitos	Diarrea, estreñimiento estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación anorexia			Fallo multiorgánico
Pruebas Complement-	Reducción de la hemoglobina,	Elevación de: la ALT, de la			

tarias	aumento de la creatinina y de la urea	AST, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. hipopotasemia			
--------	---------------------------------------	--	--	--	--

Reacciones adversas de frecuencia no conocida:

Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular

Trastornos respiratorios torácicos y mediasínicos: Neumonitis, Hemorragia alveolar pulmonar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET),

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en terapia combinada con rituximab.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática

Trastornos renales y urinarios: Fallo renal

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia de ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Tras la aplicación de una perfusión de bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.

En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de

180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardiaca no limitó la dosis.

Ante una sobredosificación 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 y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

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

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

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación:

MEXED 25 – MEXED 100

Envases con: 1, 3, 5 y 10 Frascos ampolla.

Envases con 50 y 100 frascos ampolla de uso hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.777

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-81664448- MICROSULES - Prospectos - Certificado N56.777

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.21 08:59:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.21 08:59:47 -03:00

Prospecto: Información para el paciente

Industria Argentina

MEXED 25 - 100

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el 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 o farmacéutico.

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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mexed y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Mexed
3. Cómo usar Mexed
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mexed
6. Contenido del envase e información adicional

1.-Qué es Mexed y para qué se utiliza

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

Mxed se utiliza sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos para el tratamiento de los 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 sólo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuados tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

2.-Qué necesita saber antes de empezar a usar Mexed

No use Mexed

- si es alérgico abendamustina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en su composición)
- durante la lactancia, si el tratamiento con Bendamustina es necesario durante la lactancia debe dejar de dar el pecho (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad)
- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado)
- si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o de la sangre (ictericia)
- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre
- 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 (leucocitopenia)
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Mexed.

- 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 Mexed, 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. Las reacciones en la piel pueden incrementar en intensidad.

- en caso de que aparezcan erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- 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. Su médico se asegurará de que está adecuadamente hidratado le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.
- en cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico de inmediato si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, dificultades cognitivas, dificultad para andar o pérdida de visión. Estos síntomas pueden deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede resultar mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Uso de Bendamustina con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos adquiridos sin receta.

Si se utiliza Bendamustina 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 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 el riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación

viral).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Bendamustina 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 este 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.

Fertilidad

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

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

Se recomienda a los varones tratados con Bendamustina 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.

Lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3.-Cómo usar Mexed

Utilice este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho.

Bendamustina se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos.

No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a determinados niveles.

Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfocítica crónica

Bendamustina 100 mg/m ² 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 120 mg/m ² 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 y hasta 6 veces	

Mieloma múltiple

Bendamustina 120-150 mg/m ² de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Prednisona 60 mg/m ² 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) y/o la de plaquetas es inferior a determinados niveles. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y la de plaquetas hayan aumentado.

Insuficiencia renal o hepática

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

Mexed sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de Bendamustina y tomará las precauciones necesarias. Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No se definido una duración concreta del tratamiento con Bendamustina Accord. 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 Accord, hable con su médico o farmacéutico.

Si olvidó usar Mexed

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

Si usa más Mexed del que debe

Su médico decidirá la dosis, que le será administrada por personal sanitario. Por lo tanto, es poco

probable que se produzca una sobredosis.

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

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

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Si interrumpe el tratamiento con Mexed

Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico o enfermero.

4.-Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas de las reacciones mencionadas abajo pueden encontrarse después de que su médico le haya realizado unos análisis.

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas
Raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas

Muy raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (debido al daño celular que resulta en la muerte prematura de las células) 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 dolor y problemas de curación de la piel.

El efecto adverso limitante de la dosis de Bendamustina es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea puede dar lugar a bajos niveles de células sanguíneas, que a su vez puede dar lugar a un aumento en el riesgo de infección, anemia o intensificación del riesgo de hemorragia.

Muy frecuentes:

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (defensas en sangre)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina : una proteína de los glóbulos rojos de la sangre que transporta oxígeno por el cuerpo)
- Reducción de la cifra de plaquetas (células sanguíneas incoloras que colaboran en la coagulación de la sangre)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto químico de desecho producido por sus músculos)
- Aumento de la concentración sanguínea de urea (un producto químico de desecho)
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

Frecuentes:

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Concentración anormalmente baja de neutrófilos (un tipo de célula blanca sanguínea) en sangre que resulta en un aumento de la sensibilidad a infecciones (neutropenia)

- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT que pueden indicar inflamación o daño en las células del hígado
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima fabricada principalmente en el hígado y los huesos)
- Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia generada durante la normal degradación de las células rojas de la sangre)
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo (un nutriente que es necesario para el funcionamiento de células nerviosas y musculares, incluyendo las del corazón)
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)
- Alteración de la función pulmonar
- Diarrea
- Estreñimiento
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito
- Caída del cabello
- Alteraciones cutáneas
- Ausencia del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación
- Mareo
- Erupción con picor (urticaria)

Poco frecuentes:

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

- Producción ineficaz de todas las células de la sangre (el material esponjoso dentro de sus huesos donde se fabrican las células sanguíneas)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca

Raras:

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda (fallo en la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con fallo para mantener el aporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Reducción en la función de la médula ósea que puede hacerle sentir mal o aparecer en sus análisis de sangre

Muy raras:

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestesias)

- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Síndrome anticolinérgico (inhibición de la acción fisiológica de la acetilcolina, especialmente como neurotransmisor)
- Trastornos neurológicos (enfermedades del cerebro, la medula espinal y los nervios que los conectan)
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- 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

No conocidas:

- Fallo en el riñón
- Fallo en el hígado
- Ritmo cardíaco irregular y normalmente rápido (fibrilación atrial)
- Erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labops), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Pneumonitis
- Sangrado desde los pulmones

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, LMA, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con bendamustina.

Contacte con su médico o busque atención médica inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupciones de la piel graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Éstos pueden aparecer como máculas o manchas circulares rojizas parecidas a una diana a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ser precedidos por fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe.

Erupción diseminada, alta temperatura corporal, ganglios linfáticos agrandados y otras alteraciones en los órganos (Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no incluido en este prospecto, por favor informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”***

5.- Conservación de Mexed:

Conservar a temperatura ambiente entre 15º y 30ºC, protegido de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Presentación:

MEXED 25 – MEXED 100

Envases con: 1, 3, 5 y 10 Frascos ampolla.

Envases con 50 y 100 frascos ampolla de uso hospitalario.

Composición

Composición:

Cada frasco ampolla **MEXED 25** contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Excipientes: Manitol 42,5 mg

Cada frasco ampolla **MEXED 100** contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Excipientes: Manitol 170 mg

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.777

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-81664448- MICROSULES - Inf pacientes - Certificado N56.777

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.21 08:59:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.21 08:59:33 -03:00