



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-86173377-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-86173377-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EVEREX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENDEXIN / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; aprobada por Certificado N° 56.624.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma EVEREX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENDEXIN / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / ampolla y 100 mg / ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-105360315-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-105360258-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.624, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-86173377-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.12.01 23:55:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.01 23:56:10 -03:00

Proyecto de Prospecto

ENDEXIN

Bendamustina clorhidrato 25mg y 100mg

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI CUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato 25mg:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1mg (equivalente a 25mg de Bendamustina Clorhidrato); Manitol 42,5mg.

Bendamustina clorhidrato 100mg:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6mg (equivalente a 100mg de Bendamustina Clorhidrato); Manitol 170mg

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica

Bendamustina clorhidrato 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas hasta 6 veces.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab

Bendamustina clorhidrato 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas por lo menos 6 veces.

Mieloma múltiple

Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas por lo menos 3 veces.

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 3,0mg/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 se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bendamustina clorhidrato en niños. Los datos disponibles actualmente no son suficientes para hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Para perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

La perfusión 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 instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/ μ l o si la de plaquetas es <75.000/ μ l.(ver contraindicaciones)

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

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

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.

Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa

Al manipular Endexin 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.

El polvo para concentrado para solución para perfusión se reconstituirá con agua para inyectables, se disolverá en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y a continuación se administrará mediante perfusión intravenosa. Se

deben aplicar técnicas asépticas.

1. **Reconstitución**

Reconstituya cada vial de Endexin con 25 mg de bendamustina clorhidrato en 10 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo;

Reconstituya cada vial de Endexin con 100 mg de bendamustina clorhidrato en 40 ml de agua para preparaciones inyectables, agitándolo;

El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de bendamustina clorhidrato por ml y es una solución clara e incolora.

2. **Dilución**

Nada más obtener una solución clara (habitualmente después de 5 a 10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Endexin en solución de NaCl al 0,9 %, para conseguir un volumen final de 500 ml aproximadamente.

Endexin debe diluirse en solución de NaCl al 0,9 % y no con ninguna otra solución inyectable.

3. **Administración**

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

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 ESPECIALES DE EMPLEO

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 cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ l o recuento de plaquetas > 100.000/ μ l.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con bendamustina clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la bendamustina se combina con rituximab.

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

considerar la interrupción de la bendamustina clorhidrato si hay signos de infecciones (oportunistas).

Leucoencefalopatía multifocal Progresiva (LMP)

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo algunas fatales, siguiendo al 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 LMP, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina hidrocloreuro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento (ver reacciones adversas).

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 Necrolisis 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 Endexin con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos 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 de ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) asociados al tratamiento con Endexin. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de Endexin y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar medidas preventivas como mantener una adecuada hidratación, vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa). Se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión 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 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.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basales y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Anticoncepción

Bendamustina clorhidrato es teratógeno y mutágeno.

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

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Cuando se combina Endexin con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Endexin 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 Endexin.

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

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Benamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina clorhidrato resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Endexin 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 Endexin 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.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con Endexin.

Se aconseja a los varones tratados con Endexin que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes tras la finalización del mismo. Dada la posibilidad de esterilidad irreversible con Endexin, 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 Endexin.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Endexin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

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

La siguiente tabla presenta los datos obtenidos con bendamustina clorhidrato.

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar Que incluye infecciones		Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Sepsis	Neumonía atípica primaria	

	oportunistas (p.ej. Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)					
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	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica,	
					hemorragia digestiva	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar,		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

		urticaria				Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos hepatobiliares						Insuficiencia hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico	
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia				
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal

(* = terapia combinada con rituximab)

Descripción de determinadas reacciones adversas

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de lisis tumoral y anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda es mayor en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo la bendamustina). La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que haya interrumpido la quimioterapia.

Sobredosis

Tras la aplicación de una perfusión de Endexin 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 Endexin durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

Medidas

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

Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, alquilantes, código ATC: L01AA09

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/m² i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar.

La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB (p

$< 0,0001$). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Se redujo la dosis de BEN en el 34 % de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,9 % de los pacientes tratados con BEN por reacciones alérgicas.

Linfomas no-Hodgkin indolentes

La indicación en linfoma no-Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II.

En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamientos biológicos. La mediana del número de ciclos recibidos anteriormente con rituximab fue de 2. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La posología fue de BEN 120 mg/m² i.v. 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 [IC 95%, 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). 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. La posología fue bendamustina clorhidrato 150 mg/m² i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. 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 [IC 95% 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 semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ 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 l. 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).

Biotransformación

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

El aclaramiento total medio 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-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

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 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_{máx}, la t_{máx}, el AUC, la t_{1/2β}, 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.

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.

CONSERVACION:

Frascos ampollas sin abrir: puede ser conservado hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Mantener en el envase original hasta el momento de utilizar para protegerlo de la luz.

PRESENTACIONES:

Frasco ampollas monodosis ambar de Enedexin Bendamustina Clorhidrato 25mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un frasco ampolla.

Frasco ampollas monodosis ambar de Enedexin Bendamustina Clorhidrato 100mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un frasco ampolla.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56624

Everex Argentina SA.

García de Cossio 6160/62/64 – CABA. Republica Argentina.

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica.

Elaborado en: Nazarre 3446/54 . CABA. Argentina

Fecha última revisión: 09/2021



MANUEL Silvia Alejandra
CUIL 27287560139



VIGNIERI Gabriel Fabio
CUIL 20202788042



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-2021-86173377 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.01 22:23:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.01 22:23:36 -03:00

Información para paciente

ENDEXIN

Bendamustina clorhidrato 25mg y 100mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Endexin y para qué se utiliza

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

Endexin se utiliza solo (monoterapia) o combinado 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 solo durante un periodo de tiempo corto, tras su 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. Qué necesita saber antes de empezar a usar

No use Endexin

- si es alérgico a la bendamustina clorhidrato o a alguno de los demás componentes de este medicamento;

- durante la lactancia, si necesita tratamiento con Endexin durante la lactancia, deberá suspenderla (ver Advertencias y precauciones sobre 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;
- 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 o farmacéutico antes de empezar a usar Endexin

- 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 Endexin, 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.
- 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).
- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con Endexin. Las reacciones cutáneas pueden incrementar en intensidad.
- Contacte con su médico si detecta cualquier cambio sospechoso en la piel, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer de piel (cáncer de piel no melanoma).
- en caso de erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/o otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente una 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 Endexin. Su médico se asegurará de que esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Uso de Endexin con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si se utiliza Endexin 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 Endexin 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

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

Lactancia

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier

medicamento. Fertilidad

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

Conducción y uso de máquinas

Endexin tiene una gran influencia 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 Endexin

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Endexin 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) y/o de plaquetas es inferior a los niveles determinados.

Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfocítica crónica

Endexin 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

Endexin 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

Endexin 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) y/o la de plaquetas cae por debajo de los niveles determinados. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y plaquetas haya aumentado.

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

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

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

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

Duración del tratamiento

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

Si olvidó usar Endexin

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

Si interrumpe el tratamiento con Endexin

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.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Endexin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de los resultados enumerados a continuación se pueden encontrar después de las pruebas realizadas por su médico.

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

Muy frecuentes	pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes	pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros	pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros	pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida	no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles

En casos muy raros se ha observado degradación tisular (necrosis) tras la extravasación de Endexin en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravascular). Si se extravasa el producto fuera de un vaso, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel.

El efecto adverso limitante de la dosis de Endexin es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea puede conducir a una reducción de los recuentos de células sanguíneas, lo que a su vez puede conducir a un mayor riesgo de infección, anemia o un mayor riesgo de sangrado.

Muy frecuentes:

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

Frecuentes:

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Reducción de la cifra de neutrófilos (un tipo común de glóbulos blancos necesarios para combatir infecciones)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT (puede indicar inflamación o daño de las células del hígado)
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima sintetizada principalmente en el hígado y los huesos)
- Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia producida durante la descomposición normal de los glóbulos rojos)
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo (nutriente necesario para la función de las células nerviosas y musculares, incluidas 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 pruriginosa (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 en la médula ósea (material esponjoso dentro de los huesos donde se generan las células sanguíneas)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto)
- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Disminución de la función de la médula ósea, lo cual puede hacer que se encuentre mal o aparecer en sus análisis de sangre
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda (fallo de la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con incapacidad para mantener el suministro 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)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

Muy raros:

- 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)
- Condición grave que provoca el bloqueo de receptores específicos en el sistema nervioso
- Trastornos del sistema nervioso
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardiaca (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

Frecuencia no conocida:

- Insuficiencia hepática
- Fallo renal
- Latidos del corazón irregulares y a menudo rápidos (fibrilación auricular)
- Erupciones diseminadas dolorosas de color rojo o púrpura y ampollas y/u otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (p. ej. boca y labios), particularmente si se ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre
- Exantema medicamentoso en terapia combinada con rituximab
- Neumonitis
- Sangrado de los pulmones

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

Consulte a su médico o busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Estos pueden aparecer como máculas rojizas de apariencia similar a una diana, o manchas circulares que a menudo presentan ampollas centrales en el torso, descamación de piel, úlceras de boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden estar precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe.

Erupción disseminada, alta temperatura corporal, nódulos linfáticos dilatados y la implicación de otros órganos corporales (reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).

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.

“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”

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4943-1455.

5. Conservación de Endexin

Frascos ampollas sin abrir: puede ser conservado hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Mantener en el envase original hasta el momento de utilizar para protegerlo de la luz.

Compruebe la fecha de vencimiento antes de abrir o de preparar la solución.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de Endexin

El principio activo es bendamustina clorhidrato.

1 vial contiene 25 mg de bendamustina clorhidrato

1 vial contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato

Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de bendamustina clorhidrato.

El otro componente es manitol.

Presentaciones:

Frasco ampollas monodosis ambar de Enedexin Bendamustina Clorhidrato 25mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un frasco ampolla.

Frasco ampollas monodosis ambar de Enedexin Bendamustina Clorhidrato 100mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un frasco ampolla.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y
NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56624

Everex Argentina SA.

Garcia de Cossio 6160/62/64 – CABA. Republica Argentina.

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica.

Elaborado en: Nazarre 3446/54 . CABA. Argentina

Fecha última revisión: 09/2021



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-2021-86173377 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.01 22:22:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.01 22:22:59 -03:00