



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-340-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000211-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000211-16-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BIPTROL 100 MG - BIPTROL 25 MG y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma SAVANT PHARM SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 02/01/2017 12:58:53.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma SAVANT PHARM SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 06/12/2017 09:01:49 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000211-16-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.16 09:22:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 09:22:18 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BIPTRON

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 Y 100 MG

Polvo liofilizado para inyectable

Uso intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea atentamente todo este prospecto antes de empezar a utilizar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico.
- Este medicamento fue prescrito para usted solamente. No lo comparta con otros. Puede ser perjudicial para ellos, incluso si los síntomas de enfermedad son los mismos.
- Si aparecen efectos secundarios, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible que no aparezca en el listado de este prospecto.

Que contiene este prospecto:

1. Qué es BIPTRON y para qué es utilizado.
2. Qué necesita saber antes de utilizar BIPTRON.
3. Cómo utilizar BIPTRON.
4. Posibles efectos secundarios.
5. Cómo conservar BIPTRON.
6. Contenido del empaque y otra información.

1. Qué es BIPTRON y para qué es utilizado

BIPTRON contiene la sustancia activa bendamustina clorhidrato, que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico).

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

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) en casos donde la quimioterapia combinada con fludarabina es tóxica para usted.
- Linfoma de no-Hodgkin (LNH) que no haya respondido o solo en parte al tratamiento previo con rituximab.
- Mieloma múltiple en los casos en que la quimioterapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madre, con medicamentos que contienen la talidomida o bortezomib no es adecuado para usted.

Última revisión: Savant_Folleto paciente_V001_JuNoviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)
Página 1 de 8



2. Qué necesita saber antes de utilizar BIPTROL

No use BIPTROL

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

Cuidados y precauciones

Tenga especial cuidado con BIPTROL. Informe a su médico en caso de:

- reducción de 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 BIPTROL, antes de cada inicio de ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- reacciones en la piel durante el tratamiento con BIPTROL. Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- enfermedad del corazón (por ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- 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 una falla de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de BIPTROL. Su médico será consciente de ello y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.



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

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

Otros medicamentos y BIPTRON

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

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

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

Embarazo y lactancia

BIPTRON puede causar daño genético y 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 BIPTRON. Si queda embarazada durante el tratamiento, deberá informar inmediatamente a su médico.

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

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

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 utilizar BIPTRON

Última revisión: Savant_Folleto paciente_V001_JuNoviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)
Página 3 de 8



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

No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a 3.000 células/ μ l o si la cifra de plaquetas es menor de 75.000 células/ μ l. Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfoide crónica

Bendamustina clorhidrato 100 mg por metro cuadrado del área de la superficie corporal (basado en su altura y peso) en los días 1+2.

Repita el ciclo después de 4 semanas hasta 6 veces.

Linfoma No-Hodgkin

Bendamustina clorhidrato 120 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en altura y peso) en los días 1 + 2.

Repita el ciclo después de 3 semanas hasta 6 veces.

Mieloma múltiple

Bendamustina clorhidrato 120 - 150 mg por metro cuadrado del área de superficie de corporal (basado en su altura y peso) en los días 1 + 2.

Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en altura y peso) vía oral o inyetable en los días 1 – 4.

Repita el ciclo luego de 4 semanas al menos 3 veces.

El tratamiento deberá interrumpirse si los valores de los glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas caen a $< 3,000/\mu$ l o $< 75,000/\mu$ l, respectivamente. El tratamiento puede ser continuado luego de que los valores de glóbulos blancos aumenten a $> 4,000/\mu$ l y los valores de plaquetas a $> 100,000/\mu$ l.

Daño de la función hepática o renal

Dependiendo del grado de daño en la función hepática puede ser necesario ajustar su dosis (alrededor de un 30% en caso de una disfunción hepática moderada). No es necesario ajustes de dosis en el caso de daño de la función renal. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

BIPTRON sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de BIPTRON 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 BIPTROL. 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 BIPTROL, hable con su médico.

Si olvidó usar BIPTROL

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

Si interrumpe el tratamiento con BIPTROL

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, éste puede causarle efectos secundarios, aunque no todos los tengan.

Consulte a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 cada 10 personas)

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina

Última revisión: Savant_Folleto paciente_V001_JuNoviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)
Página 5 de 8



- Aumento del pigmento de la bilis
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)
- Alteración de la función pulmonar
- Diarrea
- Estreñimiento
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito
- Caída del cabello
- Alteraciones cutáneas
- Ausencia del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

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

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

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

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas)

- 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

Última revisión: Savant_Folleto paciente_V001_JuNoviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(ddmmmaaaa)
Página 6 de 8



- Alteración de la sensibilidad (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
- Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)
- Hemorragia gástrica o intestinal
- Infertilidad
- Falla multiorgánica

Se han reportado tumores secundarios (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma bronquial) durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato. No se pudo determinar si está relacionado con el uso de bendamustina clorhidrato.

Se han reportado un número muy pequeño de casos con reacciones severas en la piel (Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica). La relación con la bendamustina clorhidrato no es clara.

Si usted tiene cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este prospecto.

5. Cómo conservar BIPTRON

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

No utilice BIPTRON después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

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

Compruebe el período de validez antes de preparar la solución:

Luego de la reconstitución y dilución, el producto es estable a temperatura ambiente durante el tiempo de administración vía infusión, por un máximo de 3 horas y protegido de la luz. Biptrol no contiene conservantes, por lo tanto el producto diluido se debe administrar inmediatamente (infusión).

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



6. Contenido del empaque y otra información

Qué contiene BIPTRON

La sustancia activa es la bendamustina clorhidrato:

- Un frasco ampolla contiene 25 mg de bendamustina clorhidrato.
- Un frasco ampolla contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato.

Los otros componentes son manitol y ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio para ajuste de pH

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Ante cualquier duda consulte a su médico”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

“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”

xxxxxxx

Emisión

Revisión



Última revisión Savant. Folleto paciente_V001_JuNoviembre16 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx
(dummm2aaa)
DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246740325



JUST TISCORNIA Beñen María
CUIL 27279027987



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO

BIPTROL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 Y 100 MG
Polvo liofilizado para Inyectable
Uso intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Biptrol 25 mg, Polvo liofilizado para Inyectable

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg (como Bendamustina Clorhidrato monohidrato 26,1 mg),
Manitol 42,5 mg, Ácido Clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,8 – 3,2

Biptrol 100 mg, Polvo liofilizado para Inyectable

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato 100 mg (como Bendamustina Clorhidrato monohidrato 104,6 mg),
manitol 170 mg, Ácido Clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p. pH 2,8 – 3,2.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, Alquilante.

Clasificación ATC: L01AA09

INDICACIONES

Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para *leucemia linfoide crónica* (estadio de Binet B o C) en pacientes para los cuales no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con *linfoma No-Hodgkin* de células B indolente con progresión durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que incluía a rituximab.

Bendamustina está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple (Durie-Salmon estadio II con progresión o estadio III) en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos para transporte autólogo de células madres y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 11



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Bendamustina clorhidrato es un agente alquilante antineoplásico con una actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citotóxica de bendamustina se basa esencialmente en una unión cruzada de las cadenas únicas y dobles del ADN por alquilación. De esta manera se alteran las funciones de la matriz de ADN y los mecanismos de síntesis y reparación de ADN.

La acción antineoplásica de clorhidrato de bendamustina se pudo comprobar en varios estudios *in Vitro* en distintas líneas tumorales humanas (carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias), así como en distintos modelos tumorales experimentales *in vivo* de ratón, rata y ser humano (melanoma, carcinoma de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón de células pequeñas).

FARMACOCINÉTICA

Distribución

El tiempo de vida media $t_{1/2\beta}$ después de 30 minutos de infusión endovenosa de 120 mg/m² área de superficie corporal a 12 sujetos fue de 28.2 minutos. Después de una infusión endovenosa 30 minutos, el volumen central de distribución fue de 19.3 l. Bajo condiciones de estado estable, después de un bolo de inyección endovenosa, el volumen de distribución fue de 15.8-20.5 l.

Más del 95% de la sustancia se encuentra ligada a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Metabolismo

El clearance de bendamustina se realiza principalmente a través de la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. La formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por el metabolismo hepático involucra a la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Otra ruta importante del metabolismo de bendamustina involucra la conjugación con glutatión.

Bendamustina no inhibe las enzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4 *In-vitro*.

Excreción

La media de clearance total después de una infusión endovenosa de 30 minutos de 120 mg/m² de área de superficie corporal en 12 sujetos fue de 639.4 ml/minuto. Alrededor del 20% de la dosis administrada fue recuperada en orina en 24hs. Cantidades excretadas en orina fueron en el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. Principalmente los metabolitos polares son eliminados en la bilis.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaa)

Página 2 de 11



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observó diferencia significativa en pacientes con un clearance de creatinina > 10 ml/min, incluyendo pacientes con diálisis obligatoria con respecto a C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance en comparación a pacientes con función hepática y renal normal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con afección tumoral del hígado del 30 - 70% y función hepática leve (bilirrubina sérica < 1.2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se encontraba alterado. No se observó diferencia significativa en los pacientes con función renal y hepática normal con respecto a C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance. AUC y el clearance total de bendamustina se correlaciona inversamente con la bilirrubina sérica.

Pacientes mayores

La exposición a la bendamustina (medida por ABC y C_{max}) ha sido estudiada en pacientes hasta los 84 años de edad. El aumento de la edad no influye en la farmacocinética de bendamustina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Para infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos.

La infusión debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Deficiencia en la función de la médula ósea está relacionada con toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe comenzarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a < 3000/ μ l o 75000/ μ l, respectivamente.

Monoterapia para leucemia linfocítica crónica (LCC)

La dosis recomendada es 100 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 4 semanas.

Monoterapia para Linfomas de No-Hodgking (LNH) indolentes refractarios al rituximab

La dosis recomendada es 120 mg/m² administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas.

Mieloma múltiple

La dosis recomendada es de 120-150 mg/m² en los días 1 y 2, acompañados de Prednisona 60 mg/m² I.V. o por vía oral los días 1 a 4 cada 4 semanas.

El tratamiento se debe interrumpir o retrasar si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) es < 3.000/ μ l y/o el de plaquetas es < 75.000/ μ l. Se podrá reanudar el tratamiento cuando el recuento de leucocitos haya aumentado a > 4.000/ μ l y el de plaquetas a > 100.000/ μ l.

El nadir de leucocitos y plaquetas es alcanzado luego de 14 - 20 días con recuperación luego de 3 – 5 semanas. Durante los intervalos libres de la terapia se recomienda un monitoreo estricto del conteo sanguíneo.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 3 de 11



En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis deben estar basadas en los peores grados de toxicidad en los ciclos anteriores. Una reducción de dosis del 50 % es recomendada en caso de toxicidad de grado 3. Una interrupción del tratamiento es recomendada en caso de toxicidad grado 4.

Si un paciente requiere una modificación de dosis, la dosis reducida calculada de forma individual puede ser administrada en los días 1 y 2 del ciclo del tratamiento.

Función hepática limitada

En base a los datos farmacocinéticos no es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño leve en la función hepática (bilirrubina sérica < 1.2 mg/dl). Un 30% de reducción en la dosis es recomendado en pacientes con daño hepático moderado (bilirrubina sérica 1.2 - 3.0 mg/dl).

Para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica > 3.0 mg/dl) no existen datos.

Insuficiencia renal

En base a los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada.

Pacientes pediátricos

No hay experiencia en niños y adolescentes con bendamustina.

Pacientes mayores

No hay evidencia de la necesidad de ajustes de dosis en pacientes mayores.

Preparación para Administración Intravenosa

Reconstituir asépticamente cada vial de Biptrol inmediatamente luego de abrir el vial como se indica a continuación:

- Vial de Biptrol 25 mg Inyectable liofilizado: agregar 10 ml de Agua para inyectables estéril.
- Vial de Biptrol 100 mg Inyectable liofilizado: agregar 40 ml de Agua para inyectables estéril.

Agitar bien para obtener una solución clara, incolora a levemente amarillenta, con una concentración de 2,5 mg/ml de bendamustina clorhidrato. El polvo liofilizado debe disolverse completamente. Si se observa material particulado, el producto reconstituido no debe ser usado.

Inmediatamente después de obtener la solución reconstituida, diluir el total de la dosis recomendada con Cloruro de Sodio para inyección 0,9% (solución salina normal) hasta conseguir un volumen final de 500 ml.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 4 de 11



Luego de la reconstitución y dilución, el producto es estable a temperatura ambiente durante el tiempo de administración vía infusión, por un máximo de 3 horas y protegido de la luz. Biptrol no contiene conservantes, por lo tanto el producto diluido se debe administrar inmediatamente (infusión).

Los frascos son para uso único.

Utilizar **Agua para inyectables estéril** para la reconstitución y luego para la dilución **Cloruro de Sodio para inyección 0,9%** como se indica anteriormente.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración siempre que la solución y envase lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado:

- En pacientes con conocida hipersensibilidad a la bendamustina o manitol (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides).
- Durante la lactancia.
- En caso de disfunción hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- En caso de ictericia.
- En caso de supresión severa de la medula ósea y alteraciones severas del recuento sanguíneo (valores de leucocitos y/o plaquetas menores a 3000/ μ l o 75000/ μ l, respectivamente).
- En pacientes que hayan sufrido una cirugía menos de 30 días antes del inicio del tratamiento.
- En caso de infecciones, especialmente acompañados de leucocitopenia.
- En pacientes a los que se les haya administrado la vacuna de la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS

Embarazo y Lactancia

No hay datos suficientes del uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos bendamustina fue letal en embriones y fetos, teratogénico y genotóxica.

La bendamustina no debe ser usada durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

La madre debe ser informada del riesgo fetal. Si el tratamiento con bendamustina es absolutamente necesario durante el embarazo o si el embarazo ocurre durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el niño por nacer y ser monitoreada estrictamente. Debe considerarse la posibilidad del asesoramiento genético.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 5 de 11



Mujeres en edad fértil /anticoncepción

Mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos tanto antes como durante la terapia con bendamustina.

Lactancia

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes y a la tumorigenicidad mostrada por bendamustina en los estudios en animales, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia.

Administración en varones

Se debe advertir a los hombres, no procrear mientras estén recibiendo tratamiento con Bendamustina y durante los seis meses posteriores a la interrupción del mismo. Antes de comenzar el tratamiento, se debe aconsejar al paciente sobre la conservación de esperma, dada la posibilidad de infertilidad irreversible ocasionada por la terapia con bendamustina.

Efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se realizaron estudios sobre los efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas. Aunque durante el tratamiento con Bendamustina fue reportada ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de que si ellos experimentan esos síntomas deben evitar conducir y usar máquinas.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

No se realizaron estudios de interacción *in-vivo*.

Cuando Bendamustina se combina con agentes mielosupresores, el efecto de Bendamustina y/o los productos coadministrados sobre la médula ósea puede ser potenciado. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o disminuya la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de la bendamustina.

La combinación de bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede resultar en una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los agentes citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos luego de la vacunación con virus vivos e incrementar el riesgo de infección, pudiendo conducir a un resultado fatal. El riesgo es incrementado en sujetos que ya tienen inmunosupresión debido a su enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina involucra al citocromo P450 (CYP) 1A2 isoenzima (ver Farmacocinética). De esta manera, existe una potencial interacción con inhibidores del CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Mielosupresión

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 6 de 11



Los pacientes tratados con bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de presentarse una mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe realizar, al menos, un monitoreo semanal de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. Antes de comenzar el próximo ciclo del tratamiento, los próximos parámetros son recomendados: leucocitos > 4000/ μ l; plaquetas > 10000/ μ l, respectivamente.

Infecciones

Se han reportado infecciones, incluyendo neumonía y septicemia. En casos raros, la infección se ha asociado con hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia y/o linfopenia luego del tratamiento con bendamustina son más susceptibles a infecciones. Se debe recomendar a los pacientes con mielosupresión que luego del tratamiento con bendamustina deben contactar a un médico en caso de tener síntomas o signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios.

Reacciones cutáneas

Distintas reacciones cutáneas han sido reportadas. Estos eventos incluyeron sarpullidos, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron cuando bendamustina fue usada en combinación con otras terapias antineoplásicas, por lo que la relación precisa es incierta. Eventualmente las reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas e incrementar su severidad con la continuidad del tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, Bendamustina debe ser discontinuada. Para reacciones cutáneas severas, donde se sospecha una relación con bendamustina, el tratamiento debe ser discontinuado.

Pacientes con cardiopatías

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

Náuseas y vómitos

Un antiemético puede ser usado para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

Ha sido reportado Síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con bendamustina en estudios clínicos. El comienzo suele ocurrir dentro de las 48 horas de la primera dosis de bendamustina y, sin intervención, puede llevar a una falla renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen un conservación de la volemia adecuada y un monitoreo de la química de la sangre particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. El uso de allopurinol puede considerarse durante la primera y segunda semana de terapia con Bendamustina pero no necesariamente como medida estándar. De todas maneras, se han conocido casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de Necrólisis Epidérmica Tóxica reportados cuando bendamustina y allopurinol fueron administrados simultáneamente.

Anafilaxis

Con frecuencia aparecieron reacciones a la infusión de bendamustina. Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y sarpullidos. En caso aislados se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe consultar a los pacientes por síntomas que sugieran reacciones a la infusión luego de su primer ciclo terapéutico.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 7 de 11



Deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoides en ciclos posteriores en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión en los ciclos previos.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas iguales o mayores a grado 3 no deben volver a ser expuestos a bendamustina.

Anticoncepción

Bendamustina es teratogénica y mutagénica. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Como es posible una infertilidad irreversible deberán ser aconsejados, previo al tratamiento, respecto a la conservación del espermatozoides.

Extravasación

Interrumpir de inmediato si ocurre una extravasación de la inyección. La aguja deberá ser extraída luego de una breve aspiración. Luego el área afectada del tejido debe ser enfriada y el brazo elevado. Medidas adicionales como la administración de corticoides no muestran un claro beneficio.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en el tratamiento con bendamustina son las reacciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), fiebre y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos).

La tabla a continuación refleja los datos obtenidos con bendamustina en estudios clínicos publicados.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina.

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1,000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1,000	Muy raras <1/10,000	Desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles)
Infecciones	Infecciones *			Sepsis	Neumonía primaria atípica	
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos		Síndrome de lisis tumoral				
Sistema linfático y sangre	Leucopenia *, trombocitopenia	Hemorragia, anemia y neutropenia			Hemólisis	
Sistema inmune		Hipersensibilización*		Reacción anafiláctica y anafilactoide.	Shock anafiláctico	

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 8 de 11

Sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disguesia, Parestesia, Neuropatía sensorial periférica, Síndrome anticolinérgico, Desórdenes neurológicos, Ataxia y Encefalitis	
Desordenes cardíacos		Disfunción cardíaca, como palpitaciones, angina pectoris, arritmias	Efusión pericárdica		Taquicardia, infarto de miocardio, falla cardíaca	
Desórdenes vasculares		Hipotensión, hipertensión		Falla aguda circulatoria	Flebitis	
Desórdenes respiratorios		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	
Desórdenes gástricos	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Desordenes en piel y anexos		Alopecia, Trastornos de la piel*		Eritema, Dermatitis, Prurito, Rash maculopapular, Hiperhidrosis		
Sistema reproductivo		Amenorrea			Infertilidad	
Desórdenes hepatobiliares						Falla hepática
Desórdenes generales	Infamación de mucosa, Fatiga, Pirexia	Dolor, Escalofríos, Deshidratación, Anorexia			Falla multiorgánica	
Valores laboratorio	Disminución de hemoglobina, aumento de creatinina y urea	Aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Hipopotasemia				

* No designado con mayor detalle.

Un pequeño número de casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Tóxica Epidérmica fueron reportados en pacientes utilizando bendamustina en combinación con allopurinol o en combinación con allopurinol y rituximab.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 9 de 11



La proporción CD4/CD8 puede ser reducida. Se observó una reducción del recuento de linfocitos. En pacientes inmunosuprimidos el riesgo de infección puede aumentar (por ej. con Herpes zoster).

Ha habido reportes aislados de necrosis luego de una administración extravascular accidental y necrosis tóxica epidérmica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxis.

Hay reportes de tumores secundarios incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia con bendamustina no ha sido determinada.

SOBREDOSIS

Después de una única aplicación por infusión de 30 minutos de Bendamustina una vez cada 3 semanas la dosis máxima tolerada (MTD) fue de 280 mg/m². Ocurrieron eventos cardíacos CTC grado 2, compatibles con alteraciones isquémicas del ECG, los cuales fueron considerados como limitantes de la dosis.

En el estudio posterior con una infusión de 30 minutos de Bendamustina en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la MTD fue 180 mg/m². La toxicidad limitante de dosis fue trombocitopenia grado 4. La toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis en este esquema.

Contrameditas

No se encuentra a disposición antídoto específico. Como contramedidas eficaces para el tratamiento de los efectos hematológicos, se pueden realizar trasplante de médula ósea y transfusiones (plaquetas, concentrado de eritrocitos) o se pueden administrar factores hematológicos de crecimiento.

Bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña escala.

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 Alejandro Posadas: | (011) 4654-6648/4658-7777 |
| -Hospital Juan A. Fernández: | (011) 4801-7767/4808-2655 |

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas a partir de Bendamustina. Se debe evitar la inhalación y el contacto con la piel y mucosas. El uso de guantes y gafas de seguridad se recomienda para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental.

Si una solución de Bendamustina entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si Bendamustina entra en contacto con los ojos debe lavarse con solución fisiológica.

Última revisión: Savant_Prospecto_V001_Noviembre16 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 10 de 11



Deben considerarse los procedimientos para la manipulación y eliminación de los fármacos contra el cáncer establecidos en normativas nacionales.

El personal embarazado debe ser excluido del manejo de citostáticos.

PRESENTACIÓN

Biptrol 25 mg

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

Biptrol 100 mg

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVACIÓN

El frasco ampolla sin abrir puede ser conservado hasta 30°C y en el envase original para preservarlo de la luz.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Ante cualquier duda consulte a su médico”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., sito en Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



JUSTI ISCORNIA Belén María
CUIL 27279027987



Última revisión Savant Prospecto_V001_Noviembre16 Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 11 de 11



PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE PRIMARIO)

BIPTROL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG
Polvo liofilizado para Inyectable
Uso Intravenoso

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula: Bendamustina clorhidrato 25 mg (como bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg), Manitol 42,5 mg, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lote:
Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113




anmat

DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



anmat

JUSTI SCORNA Bela Maria
CUIL 27279027987



anmat

Página 1 de 1



PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE PRIMARIO)

BIPTROL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 MG
Polvo liofilizado para Inyectable
Uso Intravenoso

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula: Bendamustina clorhidrato 100 mg (como bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6), Manitol 170 mg, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



JUSTI FISCORNA Belén María
CUIL 27279027987



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

BIPTROL

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG

Polvo liofilizado para Inyectable

Uso Intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla.

Fórmula:

Cada frasco-ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 25 mg (como bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg). Excipientes: Manitol 42,5 mg, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH 2,8 – 3,2

Vía de administración: Intravenosa

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico"

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20248140325



JUSTI FISCORNA Belén María
CUIL 27279027987

Página 1 de 1



PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

BIPTROL

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 MG

Polvo liofilizado para Inyectable

Uso Intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

Fórmula:

Cada frasco-ampolla contiene: Bendamustina clorhidrato 100 mg (como bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6 mg). Excipientes: Manitol 170 mg, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p ajuste pH 2,8 – 3,2

Vía de administración: Intravenosa

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Savant Pharm S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina
Certificado N°
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

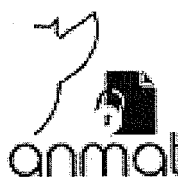
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325



JUSTICORNIA Belén María
CUIL 27279027987



Página 1 de 1

17 de enero de 2018

DISPOSICIÓN N° 340

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

CERTIFICADO N° 58607

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000211-16-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg COMO BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO25 MG 26,1 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	650442
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg COMO BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO100 MG 104,6 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE	650455



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 340

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58607

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BIPTRON 25 MG

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg COMO BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO 26,1 mg

Excipiente (s)

ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 2,8 - 3,2 HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 2,8 - 3,2 MANITOL 42,5 mg
--

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

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

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CON 25 MG DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: EL FRASCO AMPOLLA SIN ABRIR PUEDE SER CONSERVADO HASTA 30°C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PRESERVARLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 3 HORAS

Forma de conservación, desde: 15° C Hasta: 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Código ATC: L01AA09

Acción terapéutica: Antineoplásico, Alquilante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los cuales no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina. Está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma No-Hodgkin de células B indolente con progresión durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que incluía a rituximab. Bendamustina está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple (Durie-Salmon estadio II con progresión o estadio III) en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos para transporte autólogo de células madres y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIPTROL 100 MG

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg COMO BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO 104,6 mg

Excipiente (s)
ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 2,8 - 3,2 HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 2,8 - 3,2 MANITOL 170 mg

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

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

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CON 100 MG DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

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

Otras condiciones de conservación: EL FRASCO AMPOLLA SIN ABRIR PUEDE SER CONSERVADO HASTA 30°C Y EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PRESERVARLO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 3 HORAS

Forma de conservación, desde: 15° C Hasta: 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Acción terapéutica: Antineoplásico, Alquilante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Bendamustina está indicada en el tratamiento de primera línea para leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los cuales no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina. Está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma No-Hodgkin de células B indolente con progresión durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que incluía a rituximab. Bendamustina está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple (Durie-Salmon estadio II con progresión o estadio III) en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos para transporte autólogo de células madres y que presentan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	------------	----------------------------	---------------------

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA SAIC	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000211-16-0



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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