



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

Disposición

Número: DI-2018-1038-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 31 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0001-000078-14-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000078-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC 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 INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC 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 BENDANOVA 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.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 02/03/2017 10:28:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 02/03/2017 10:28:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 01/04/2014 11:01:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 01/04/2014 11:01:10.

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 INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF - 31/05/2017 10:17:07 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF - 19/07/2017 12:33:59 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 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° 1-0047-0001-000078-14-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.31 09:56:49 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: 2018.01.31 09:56:54 -0300'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

BENDANOVA

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Inyectable Liofilizado 25 mg y 100 mg

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**LEA TODO EL PROSPECTO ANTES DE COMENZAR A UTILIZAR ESTE
MEDICAMENTO DADO QUE CONTIENE INFORMACION MUY IMPORTANTE
PARA USTED**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
 - Si presenta alguno de los efectos colaterales hable con su médico. Esto incluye algunos posibles efectos no listados en este prospecto.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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.

Contenido del prospecto:

1. Qué es BENDANOVA y para qué se utiliza
2. Antes de usar BENDANOVA
3. Cómo usar BENDANOVA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BENDANOVA
6. Información adicional

1. Qué es BENDANOVA y para qué se utiliza

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

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

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) en los casos en los que la quimioterapia combinada con fludarabina no es apropiada para usted.
- Linfoma No-Hodgkin (LNH) de células B que haya respondido brevemente o no haya respondido al tratamiento previo con rituximab.

- Mieloma múltiple en los casos donde altas dosis de quimioterapia o que no sea candidato a trasplante autólogo de células madre (TAMO), o terapia conteniendo talidomida o Bortezomib no es la indicada para usted.

2. Antes de usar BENDANOVA

No use BENDANOVA :

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo Bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de BENDANOVA ;
- 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 de la sangre (ictericia);
- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre (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 (leucocitopenia).
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

Tenga especial cuidado con BENDANOVA :

Consulte con su médico antes o durante el tratamiento con BENDANOVA :

- 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 BENDANOVA , antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- en caso de infecciones. Si presenta signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con BENDANOVA . Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- si padece una enfermedad del corazón (por 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 BENDANOVA . Su médico será consciente de ello y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

-en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento tales como fiebre, escalofríos, prurito y erupción

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

Si de forma no intencionada se inyecta el producto en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (inyección extravasal), se detendrá la 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.

Niños y Adolescentes:

No hay experiencia en tratamientos con BENDANOVA en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos:

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

Si se utiliza BENDANOVA 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 BENDANOVA en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune (p.e. ciclosporina o tacrolimus), se puede intensificar este efecto.

Los medicamentos citostáticos como BENDANOVA 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).

Si BENDANOVA es utilizada en combinación con medicamentos que inhiben la enzima CYP1A2, tales como fluvoxamina (antidepresivo), ciprofloxacina (utilizado para tratar infecciones bacterianas), acyclovir (usado para tratar infecciones virales) y cimetidina (usado para tratar la acidez y las úlceras estomacales), estas medicinas pueden interferir con las otras.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si usted está embarazada o amamantando, o cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su doctor antes de tomar ninguna medicina.

Embarazo

BENDANOVA puede causar daño genético y ha causado malformaciones *en estudios con animales*.

BENDANOVA 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 con un genetista.

Fertilidad

Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con BENDANOVA . Si se queda embarazada durante el tratamiento con BENDANOVA , deberá informar inmediatamente a su médico y consultar con un genetista.

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

Lactancia

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

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

3. Cómo usar BENDANOVA

BENDANOVA 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 Linfocítica Crónica**

BENDANOVA 100 mg/m² de superficie corporal (basado en su altura y peso)

En días 1 + 2. Repetir el ciclo después de cuatro semanas.

- **Linfoma No Hodgkin**

BENDANOVA 120 mg/m² de superficie corporal (basado en su altura y peso)

En días 1 + 2. Repetir el ciclo después de tres semanas.

- **Mieloma Múltiple**

BENDANOVA 120 - 150 mg/m² de superficie corporal (basado en su altura y peso)

En días 1 + 2.

Prednisona 60 mg/m² de superficie corporal (basado en su altura y peso) endovenoso o por vía oral.

En días 1 + 4

Repetir el ciclo después de cuatro semanas.

El tratamiento debe suspenderse si los valores de recuento de leucocitos (glóbulos blancos sanguíneos) y/o los de las plaquetas disminuyen a valores muy bajos. El tratamiento podrá continuarse luego de que los valores de glóbulos blancos y plaquetas hayan mejorado.

Insuficiencia Hepática o Renal

Dependiendo del grado de insuficiencia de su función hepática puede resultar necesario ajustar su dosis (en un 30% en el caso de moderada disfunción hepática). BENDANOVA no debería utilizarse si usted sufre una severa disfunción hepática. No son requeridos ajustes en la dosis en los casos de insuficiencia en la función renal. Su médico de cabecera decidirá si un ajuste de dosis es necesario.

Cómo se administra

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

Si olvidó usar BENDANOVA

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

Si interrumpe el tratamiento con BENDANOVA

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, BENDANOVA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones, en función de la frecuencia:

Muy frecuentes	afectan a más de 1 cada 10 pacientes
Frecuentes	afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes	afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
Raros	afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raros	Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

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

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

Muy frecuentes:

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucocitopenia)
- 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

Frecuentes

- Sangrado (hemorragia)

- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio (Síndrome de Lisis Tumoral).
- 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
- Aumento del pigmento de la bilis
- Descenso del nivel de potasio sanguíneo
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca, tales como palpitaciones (sentir los latidos de su corazón), o dolor en el pecho (angina pectoris)
- 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

Poco frecuentes:

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

Raras:

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)

- Insuficiencia circulatoria aguda
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picazón (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

Muy raras:

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

No conocido (su frecuencia no puede ser estimada por los datos disponibles)

- Insuficiencia hepática

Se han reportado casos de tumores secundarios (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma de bronquios) subsecuente al tratamiento con Bendamustina. No se puede establecer una clara relación con la Bendamustina.

Se han reportado un pequeño número de casos de reacciones severas de piel (Síndrome de Stevens- Johnson y Necrosis Tóxica Epidérmica). No está clara la relación con Bendamustina.

Informar los efectos adversos

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.

Reportando los efectos adversos Usted puede colaborar aportando mayor información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar de BENDANOVA

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

No utilizar BENDANOVA después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz a temperatura ambiente (menor a 30°C).

Mientras no haya sido abierto su embalaje original no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Concentrado reconstituido:

El polvo debe ser reconstituido antes de su uso. El concentrado reconstituido con agua calidad inyectable debe diluirse inmediatamente con solución salina (0,9% de Cloruro de sodio). Las instrucciones se encuentran al final de este prospecto.

BENDANOVA no contiene conservante antimicrobiano. La mezcla debe ser preparada tan cerca como sea posible del momento de administración del paciente. Una vez diluida con Cloruro de Sodio para inyección 0,9%, la mezcla final es estable por 24 horas almacenada refrigerada (2-8°C) o por 3 horas cuando es almacenada a temperatura ambiente (15-30°C) y luz ambiental.

6. Contenido del Envase e Información adicional

El principio activo es Bendamustina clorhidrato. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 2.5 mg de Bendamustina clorhidrato. El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase:

Viales de vidrio de color marrón con tapón de goma y precinto de aluminio de tipo flip-off. El polvo es de aspecto blanco y cristalino. El estuche contiene además un prospecto.

La información a continuación está destinada a los profesionales de la salud exclusivamente:

Al igual que todas las sustancias citotóxicas, estrictas precauciones de seguridad deben ser tomadas, tanto en lo que respecta a las enfermeras como al staff médico, debido al potencial daño genómico y los efectos cancerígenos de las preparaciones. Evitar la inhalación y el contacto con la piel y las mucosas cuando se manipula BENDANOVA (utilizar guantes, vestimenta adecuada, y barbijo). Si alguna parte del cuerpo resultara contaminada, limpiarla cuidadosamente con agua y jabón y enjuagar los ojos con solución salina al 0,9% (solución

isotónica). De ser posible es recomendable trabajar en una cabina de flujo laminar con una hoja absorbente descartable que resulte impermeable a los líquidos. Los objetos contaminados constituyen desechos citostáticos. Por favor cumplir con las Guías Nacionales acerca del descarte de material citostático. Las mujeres embarazadas que formen parte del staff deben ser excluidas del trabajo con citostáticos.

La solución lista para usar debe ser preparada en dos etapas (utilizando técnicas estériles), tal como se detalla a continuación.

1- Preparación del concentrado:

Un frasco ampolla de BENDANOVA conteniendo 25 mg de Clorhidrato de Bendamustina es disuelto primeramente en 5 ml de agua para inyectables. Agitar hasta disolución total.

Un vial para inyección de BENDANOVA que contiene 100 mg de Bendamustina clorhidrato se disuelve primero en 20 ml de agua para inyectables, agitando hasta disolución total. El concentrado reconstituido contiene 5 mg de Bendamustina clorhidrato por ml y resulta en una solución límpida e incolora.

2- Preparación de la solución para infusión

Inmediato a la preparación de la solución (usualmente después de 5-10 minutos), la dosis total recomendada de BENDANOVA se diluye con solución salina isotónica (0,9% cloruro de sodio) hasta obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml. BENDANOVA no debe diluirse con ninguna otra solución para infusión o inyectables. BENDANOVA no debe mezclarse en la infusión con ninguna otra sustancia.

Administración:

La solución se administra por infusión venosa durante 30-60 minutos.

Los viales son para único uso.

Todo el material no utilizado y/o los desechos del producto deben ser descartados de acuerdo a las regulaciones vigentes.

Titular de la comercialización:

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Anabela Martínez– Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Elaborado en:

Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 01 – 2017

Firma Digital



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal

Instituto Biológico Argentino S.A.I.C. *Objeto de prospecto*

Página 10 de 10 30-50114531-5

Firma Digital

PROYECTO DE PROSPECTO ACTUALIZACION

PROYECTO DE PROSPECTO

BENDANOVA BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Inyectable liofilizado 25 mg y 100 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

BENDANOVA 25 mg inyectable liofilizado

Cada frasco-ampolla contiene:

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

BENDANOVA 100 mg inyectable liofilizado

Cada frasco-ampolla contiene:

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

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

BENDANOVA está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (estadios B o C según Binet) para los cuales la combinación quimioterápica con fludarabina no resulta apropiada.

Linfoma de No-Hodgkin (LNH):

BENDANOVA está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma de No-Hodgkin de células B indolente, que haya progresado durante o dentro de los primeros seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que contiene rituximab.

Mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III):

BENDANOVA está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple, en estadio II con progresión o estadio III, en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a Transplante Autólogo de Células Madre (TAMO) y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Grupo terapéutico: agente antineoplásico, alquilante (Código ATC: L01AA9).

El Clorhidrato de Bendamustina es un agente antitumoral alquilante con actividad única.

La Bendamustina es un derivado bifuncional de mecloretamina que contiene un anillo purínico de benzimidazol. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con restos nucleofílicos ricos en electrones. Su efecto antineoplásico y citocida se basa esencialmente en la formación de entrecruzamientos intercatenarios por alquilación en las moléculas de ADN. Como resultado las funciones del ADN y su síntesis y reparación están dañadas. El efecto antitumoral de del Clorhidrato de Bendamustina ha sido demostrado en numerosos estudios *in vitro* en distintas líneas celulares tumorales (cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos tumorales experimentales con tumores de rata, ratón y humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y cáncer de pulmón de células pequeñas).

El Clorhidrato de Bendamustina muestra un perfil de actividad en líneas celulares tumorales humanas diferente al de otros agentes alquilantes. El principio activo demostró muy baja o ninguna resistencia cruzada en líneas celulares tumorales humanas con diferentes mecanismos de resistencia debido en parte a la persistente interacción con el ADN. Asimismo, ha sido demostrado en estudios clínicos que no hay una total resistencia cruzada de la Bendamustina con antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. No obstante, el número de pacientes evaluados es pequeño.

Farmacocinética

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ después de los 30 minutos de infusión endovenosa de 120 mg/m² de superficie corporal a 12 pacientes fue de 28.2 minutos. Los siguientes 30 minutos de la infusión e.v. el volumen central de distribución fue de 19.3 litros. Bajo condiciones de estado estacionario posteriores a la inyección en bolo e.v., el volumen de distribución fue de 15.8 – 20.5 litros.

Más del 95 % de la sustancia se encuentra unida a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina

Metabolismo

La ruta principal de clearance de Bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi y dihidroxibendamustina. La formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxibendamustina por vía del metabolismo hepático implica al citocromo P450 (CYP) Isoenzima 1A2. Otra ruta importante del metabolismo de la bendamustina involucra la conjugación con glutatión.

Estudios *in vitro* indican que la bendamustina no inhibe el CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4

Eliminación

El clearance total después de la infusión e.v. de 120 mg/m² de superficie corporal a 12 individuos fue de 639.4 ml/minuto. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada fue recuperada en orina de 24 horas. Las cantidades excretadas en orden de cantidad fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolitos oxidados > N- desmetilbendamustina. Por bilis se eliminan principalmente metabolitos polares.

Insuficiencia renal

En pacientes con un clearance de creatinina > 10 ml/min incluyendo a pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con respecto a pacientes con hígado y función renal normal con respecto a la C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volumen de distribución y clearance.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con 30 – 70 % de proliferación tumoral hepática e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se vio afectado. No hubo diferencias significativas con pacientes con hígado y función renal normales con respecto a la C_{max}, t_{max}, AUC, t_{1/2β}, volumen de distribución y clearance. AUC y clearance corporal total de bendamustina se correlacionan inversamente a la bilirrubina sérica.

Efecto de la edad

Individuos mayores a 84 años fueron incluidos en los estudios farmacocinéticos. La edad avanzada no tiene influencia en la farmacocinética de la bendamustina.

Efecto del género

La farmacocinética de bendamustina fue similar en pacientes femeninos y masculinos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

▪ ***Instrucciones de dosificación para leucemia linfocítica crónica (LCC)***

Advertencias sobre la administración

Para infusión endovenosa por 30 – 60 minutos.

La infusión deberá administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y experimentado en el uso de agentes quimioterápicos.

Deficiencias en las funciones de la médula ósea se relacionan con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas disminuyen a menos que 3.000/ μ l o menos que 75.000/ μ l, respectivamente.

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 4 semanas.

▪ ***Instrucciones de dosificación para Linfoma de No Hodgking (LNH)***

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es 120 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 60 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 3 semanas.

▪ ***Instrucciones de dosificación para Mieloma múltiple***

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de BENDANOVA es de 120-150 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo, acompañados de Prednisona 60 mg/m² I.V. o por vía oral los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días (4 semanas)

Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.

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.

▪ ***Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa***

Reconstituir asépticamente cada vial de BENDANOVA como se indica a continuación:

- Vial de BENDANOVA 25 mg Inyectable liofilizado: agregar 5 ml de Agua para inyectables estéril.

- Vial de BENDANOVA 100 mg Inyectable liofilizado: agregar 20 ml de Agua para inyectables estéril.

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

Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (en base a una concentración de 5 mg/mL) e inmediatamente transferir a una bolsa de infusión de 500 mL de Cloruro de Sodio para inyección 0,9% (solución salina normal). La concentración final resultante de Bendamustina clorhidrato en la bolsa de infusión debe estar dentro de 0,2 – 0,6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de reconstitución. Luego de transferir, mezcle bien los contenidos de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución clara, incolora a ligeramente amarillenta.

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.

▪ ***Estabilidad de la mezcla***

BENDANOVA no contiene conservante antimicrobiano. La mezcla debe ser preparada tan cerca como sea posible del momento de administración del paciente. Una vez diluida con Cloruro de Sodio para inyección 0,9%, la mezcla final es estable por 24 horas almacenada refrigerada (2-8°C) o por 3 horas cuando es almacenada a temperatura ambiente (15-30°C) y luz ambiental.

CONTRAINDICACIONES

BENDANOVA está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la bendamustina o manitol (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides).

Durante la lactancia

Daño hepático severo (bilirrubina sérica > 3.0 mg/dl)

Ictericia

Severa supresión de médula ósea y severas alteraciones en el recuento sanguíneo (valores de leucocitos por debajo de 3,000/ μ L y/o plaquetas por debajo de 75,000/ μ L)

Cirugía mayor a menos de 30 días antes de empezar el tratamiento.

Infecciones, especialmente aquellas que involucran leucopenia.

Vacunación contra fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión:

Los pacientes tratados con BENDANOVA es probable que experimenten mielosupresión.

En el caso de mielosupresión relacionada al tratamiento, monitorear semanalmente el recuento de leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb) y neutrófilos. Previo al comienzo del siguiente ciclo de tratamiento se recomiendan los siguientes parámetros sanguíneos: Leucocitos > 4,000 / μ L y Plaquetas > 100,000/ μ L.

Infección:

Infección, incluyendo neumonía y sepsis, han sido reportados. En raros casos la infección ha sido asociada con hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia o linfopenia posterior al tratamiento con bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Los pacientes con mielosupresión siguiendo un tratamiento con BENDANOVA deberían ser advertidos de contactar a un médico si tienen síntomas o signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios.

Pacientes con problemas cardíacos:

Durante el tratamiento con Clorhidrato de Bendamustina la concentración de potasio en plasma debe ser continuamente monitoreada y se deberá administrar suplemento de potasio cuando la concentración del catión sea < 3.5 mEq/L, conjuntamente con la realización de un ECG. **Náuseas y Vómitos**

Deberá suministrarse un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos.

Reacciones a la infusión y Anafilaxia:

Reacciones a la infusión y anafilaxia a BENDANOVA han ocurrido frecuentemente en ensayos clínicos. Los síntomas son leves e incluyen, fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea (rash). En raros casos han ocurrido reacciones severas anafilácticas y anafilactoides, Los pacientes deben ser interrogados sobre síntomas sugestivos de reacciones de infusión luego de recibir su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentaron Grado 3 o reacciones tipo alérgicas peores no fueron re expuestos normalmente. Deberían ser consideradas medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoides, en ciclos siguientes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión

Síndrome de lisis tumoral:

El síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento de Bendamustina ha sido reportado en pacientes en ensayos clínicos. El inicio tiende a ser dentro de las 48 horas de la primera dosis de Clorhidrato de Bendamustina y , sin intervención, puede conducir a una insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener la volemia adecuada un monitoreo de la química sanguínea, particularmente niveles de potasio y ácido úrico. El tratamiento con allopurinol durante la primera y segunda semana de tratamiento con Bendamustina puede ser considerado pero no constituye necesariamente un estándar. Sin embargo se han reportado unos pocos casos de Síndrome de Stevens- Johnson y Necrólisis Tóxica Epidérmica cuando Bendamustina y Allopurinol fueron administrados concomitantemente

Reacciones de piel:

Una serie de reacciones cutáneas han sido reportadas. Estos eventos han incluido erupción cutánea (rash), reacciones tóxicas de piel y exantema ampolloso. Algunos eventos ocurrieron cuando Bendamustina fue dada con otros agentes anticancerosos, por lo tanto la relación precisa con Bendamustina es incierta.

Cuando ocurren reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar en severidad con tratamiento adicional. Si las reacciones de la piel son severas o progresivas, Bendamustina debe suspenderse o interrumpirse. Para reacciones severas de piel para las cuales se sospecha la relación con el Clorhidrato de Bendamustina, el tratamiento debe ser suspendido.

Extravasación:

Una inyección con extravasación debe ser detenida inmediatamente. La aguja debe ser removida después de una pequeña aspiración. Después de ello el área de tejido afectada debe ser refrigerada y el brazo levantado. Tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides no resultan en un claro beneficio.

Uso en embarazo:

Bendamustina es teratogénico y mutagénico.

Contracepción:

Bendamustina clorhidrato es teratogénico y mutagénico.

Las mujeres no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberían engendrar un hijo durante el tratamiento y por seis meses después del mismo. Ellos

deberían informarse sobre la conservación de esperma previo al tratamiento con Bendamustina a raíz de la posible infertilidad irreversible.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han llevado a cabo estudios de interacción *in vivo*.

Cuando el Clorhidrato de Bendamustina se combina con agentes mielosupresores, el efecto sobre la médula ósea de la Bendamustina y /o los productos medicinales co-administrados, puede potenciarse. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de la Bendamustina.

La combinación de Clorhidrato de Bendamustina con Ciclosporinas o Tacrolimus puede resultar en una excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos posterior a la vacunación con virus vivos y aumentar el riesgo de infección lo cual puede ocasionar resultados fatales. Este riesgo es mayor en individuos que se encuentran también inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente.

El metabolismo de la Bendamustina comprende el citocromo P450 (CYP) isoenzima 1A2. Por lo tanto, es posible la interacción con los inhibidores de CYP1A2 tales como fluvoxamina, ciprofloxacina, acyclovir y cimetidina.

Embarazo

No hay suficientes datos sobre el uso de Bendamustina en mujeres embarazadas. En los estudios no clínicos el Clorhidrato de Bendamustina resultó embrio-feto letal, teratogénico y genotóxico. Durante el embarazo Bendamustina no debería utilizarse excepto que sea estrictamente necesario. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, debería ser informada del daño potencial sobre el feto y debe ser monitoreada cuidadosamente. Debería considerarse la consulta con un genetista.

Lactancia

No es sabido si este fármaco se excreta en la leche humana. Bendamustina está contraindicado durante la lactancia. La misma deberá discontinuarse durante el tratamiento con Bendamustina

Fertilidad

Las mujeres fértiles deberán utilizar métodos efectivos de contracepción antes y durante el tratamiento con Bendamustina. Los pacientes varones no deberían engendrar un hijo durante el tratamiento y por seis meses después del mismo. Ellos deberían informarse sobre la conservación de esperma previo al tratamiento con Bendamustina a raíz de la posible infertilidad irreversible.

Efectos en la capacidad para conducir y operar maquinarias

No existen estudios llevados a cabo acerca de la capacidad para conducir y operar maquinaria. No obstante, se han reportados síntomas tales como ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Clorhidrato de Bendamustina. Los pacientes deben ser instruidos, si experimentan estos síntomas, de evitar ciertas tareas riesgosas tales como conducir u operar maquinarias.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Bendamustina fue carcinogénico en ratones. Después de inyecciones por vía intraperitoneal de 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja probada) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, fueron producidos los sarcomas peritoneales en ratones Jena/femeninos AB. La administración oral de 187.5 mg/m²/día (62,5 mg / kg / día, la única dosis probada) durante cuatro días indujo carcinomas mamarios y de adenomas pulmonares.

Bendamustina es un mutágeno y clastogenico.

La Bendamustina fue clastogénico en linfocitos humanos *in vitro* y en células de médula ósea de ratas *in vivo* (aumento de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos) de 37,5 mg / m², la dosis más baja ensayada.

Deterioro de la espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total han sido reportados en pacientes varones tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos. En algunos casos puede reaparecer la espermatogénesis en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir solamente varios años después de que la quimioterapia intensiva ha sido descontinuada. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de su capacidad reproductiva.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes con Bendamustina clorhidrato son las reacciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), fiebre y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos). Las mismas son descriptas en detalle en la sección de Advertencias y Precauciones.

La siguiente Tabla refleja las reacciones adversas y frecuencia de aparición en los estudios clínicos

Sistema-órgano	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco Común ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥ 1/10000 a <1/1000	Muy raro <1/10000	Desconocido (*)
Infecciones	Infecciones			Sepsis	Neumonía primaria atípica	
Neoplasmas benignos, malignos		Síndrome de lisis tumoral				

Sistema linfático y sangre	Leucopenia, trombocitopenia	Hemorragia, anemia y neutropenia			Hemólisis	
Sistema inmune		Hipersensibilidad		Reacciones Anafilácticas y Anafilactoides	Shock anafiláctico	
Sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disguesia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, desórdenes neurológicos, ataxia y encefalitis	
Desórdenes cardíacos		Disfunción cardíaca, palpitaciones, arritmias, angina de pecho	Efusión pericárdica		Taquicardia, infarto de miocardio, falla cardíaca	
Desórdenes vasculares		Hipotensión, hipertensión		Falla aguda circulatoria	Flebitis	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	
Desórdenes gástricos	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia intestinal	
Piel y anexos		Alopecia, trastornos inespecíficos de piel		Eritema, dermatitis, prurito, rash maculopapular, hiperhidrosis		
Sistema reproductivo y trastornos de mama		amenorrea			Infertilidad	
Desórdenes generales	Infamación de mucosa, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Falla multiorgánica	
Valores laboratorio	Disminución hemoglobina, aumento de creatinina y urea	Aumento AST, Aumento ALT, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina, hipocalemia				
Desórdenes Hepáticos						Falla hepática

(*) No se puede indicar frecuencia a partir de los datos disponibles.

Se han reportado pocos casos de Síndrome de Stevens -Johnson y Necrólisis Tóxica Epidérmica en pacientes utilizando Bendamustina en combinación con Allopurinol o en combinación con allopurinol y rituximab.

La relación CD4/CD8 debe reducirse. Se observó una disminución en el recuento de linfocitos. En pacientes inmunosuprimidos el riesgo de infección (p.e. herpes zoster) puede verse aumentado.

Existen reportes aislados de necrosis posteriores a administración extravascular accidental y necrolisis tóxica epidérmica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxis.

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

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de Bendamustina. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento: anafilaxia; reacciones en el sitio de inyección o infusión incluyendo prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Las reacciones de la piel incluyendo SSJ y NET ocurrieron cuando BENDANOVA fue administrada concomitantemente con allopurinol y otros medicamentos conocidos de causar esos síndromes.

SOBREDOSIS

La DL₅₀ intravenosa de bendamustina HCl es 240 mg/m² en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria.

A lo largo de la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida que fue reportada fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo QT (1 paciente), taquicardia sinusal (1 paciente) y desvío de las ondas ST y T (2 pacientes), y bloqueo del fascículo anterior izquierdo (1 paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en todos los pacientes.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis de Bendamustina. El manejo general de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo general, incluyendo monitoreo de parámetros hematológicos y ECG.

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

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

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas a partir de BENDANOVA. 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 BENDANOVA entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si BENDANOVA entra en contacto con la mucosa, membranas, lave abundantemente con agua.

Procedimientos para la manipulación y eliminación de los fármacos contra el cáncer deben ser considerados. Varias guías en la materia han sido publicadas. No hay acuerdo general en que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o útiles.

CONSERVACION

El frasco ampolla sin abrir puede ser conservado hasta 30°C. Mantener en el envase original hasta el momento de utilizar para protegerlo de la luz.

PRESENTACIONES

BENDANOVA se presenta en dos presentaciones:

- Estuche conteniendo 1 frasco ampolla monodosis de BENDANOVA 25 mg acompañado de 1 prospecto.
- Estuche conteniendo 1 frasco ampolla monodosis de BENDANOVA 100 mg acompañado de 1 prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.- Calle 606 Dr. Dessy 351, Florencio Varela,
Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Anabela Martinez– Farmacéutica

Elaborado en:

Palpa 2862 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 01 - 2017.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



LÓPEZ BISCAIART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30.50114531-5

Página 14 de 14

PROYECTO DE ETIQUETA

BENDANOVA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
25 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Bendamustina Clorhidrato Monohidrato (equivalente a 25,0 mg de Bendamustina Clorhidrato)	26,1 mg
Manitol	42,5 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:



PROYECTO DE ETIQUETA

BENDANOVA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
100 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Bendamustina Clorhidrato Monohidrato (equivalente a 100,0 mg de Bendamustina Clorhidrato)	104,6 mg
Manitol	170,0 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma Digital



firma Digital

MARTINEZ Anabela Marisa
Director Técnico
Instituto Biológico Argentino SAIC
30-50114531-5



LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5



PROYECTO DE ROTULO

**BENDANOVA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
25 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Bendamustina Clorhidrato Monohidrato (equivalente a 25,0 mg de Bendamustina Clorhidrato)	26,1 mg
Manitol	42,5 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Contiene 1 vial.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:

PROYECTO DE ROTULO

BENDANOVA
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
100 mg
Polvo liofilizado para inyectables
Para administración intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Bendamustina Clorhidrato Monohidrato (equivalente a 100,0 mg de Bendamustina Clorhidrato)	104,6 mg
Manitol	170,0 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Contiene 1 vial.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma Digital

MARTINEZ Anabela Marisa
Director Técnico
Instituto Biologico Argentino SAIC
30-50114531-5



firma Digital

LÓPEZ BISCAIART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5



5 de febrero de 2018

DISPOSICIÓN N° 1038

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

CERTIFICADO N° 58646

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000078-14-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - LIOFILIZADO	651068
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg - LIOFILIZADO	651071



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
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, 31 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 1038

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58646

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: No corresponde. en representación de INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6568

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BENDANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

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



Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Excipiente (s)
MANITOL 170 mg

Solventes: No corresponde

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

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

Contenido por envase primario: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO 104,6 MG (EQUIVALENTE A 100 MG DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MONODOSIS DE BENDANOVA 100 MG ACOMPAÑADO DE 1 PROSPECTO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Leucemia linfocítica crónica (LLC): BENDANOVA está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (estadios B o C según Binet) para los cuales la combinación quimioterápica con fludarabina no resulta apropiada. Linfoma de No-Hodgkin (LNH): BENDANOVA está indicada para el tratamiento de pacientes con Linfoma de No-Hodgkin de células B indolente, que haya progresado durante o dentro de los primeros seis meses de tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab. Mieloma múltiple (estadio II con progresión a estadio III): BENDANOVA está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple, en estadio II con progresión a estadio III, en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a Trasplante Autólogo de Células Madre (TAMO) y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de 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 S.A.I.C.	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 S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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





c) Acondicionamiento secundario:

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

Nombre comercial: BENDANOVA

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

Excipiente (s)
MANITOL 42,5 mg

Solventes: No corresponde

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

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

Contenido por envase primario: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO 26,1 MG (EQUIVALENTE A 25 MG BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MONODOSIS DE BENDANOVA 25 MG ACOMPAÑADO DE 1 PROSPECTO.

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
---	--	--	--	--



Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 30 MINUTOS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: ESTABILIDAD RECONSTITUIDO (CON AGUA PARA INYECTABLES): 30 MINUTOS A TEMPERATURA MENOR A

30°C.

ESTABILIDAD SOLUCIÓN DILUIDA (SOLUCIÓN CLORURO DE SODIO 0,9%): 24 HORAS EN HELADERA Y 3

HORAS A TEMPERATURA MENOR A 30°C Y LUZ AMBIENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Leucemia linfocítica crónica (LLC): BENDANOVA está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (estadios B o C según Binet) para los cuales la combinación quimioterápica con fludarabina no resulta apropiada. Linfoma de No-Hodgkin (LNH): BENDANOVA está indicada para el tratamiento de pacientes con Linfoma de No-Hodgkin de células B indolente, que haya progresado durante o dentro de los primeros seis meses de tratamiento con rituximab o un régimen que contiene rituximab. Mieloma múltiple (estadio II con progresión a estadio III): BENDANOVA está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma múltiple, en estadio II con progresión a estadio III, en combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a Trasplante Autólogo de Células Madre (TAMO) y

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

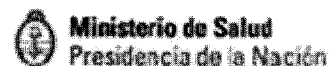
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de 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 S.A.I.C.	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 S.A.I.C.	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 S.A.I.C.	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°: 1-0047-0001-000078-14-8

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



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

