



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-50772672-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-50772672-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BENDAM / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 25 mg y 100 mg; aprobado por Certificado N° 56.865.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada BENDAM / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 25 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-06434544-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-06434640-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de rótulos primarios obrantes en los documentos: IF-2024-06434167-APN-DERM#ANMAT y los nuevos proyectos de rótulos secundarios obrantes en los documentos: IF-2024-06434100-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.865, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2023-50772672-APN-DGA#ANMAT

Flb-nm

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.07 10:19:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.07 10:19:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Bendam® 25

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 25 mg - 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25 mg
Manitol	42,5 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásicos alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada.

Código ATC: L01AA09.

INDICACIONES:

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

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Bendamustina Clorhidrato es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de Bendamustina Clorhidrato se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como

resultado, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN.

El efecto antitumoral de Bendamustina Clorhidrato se ha demostrado en diversos estudios disponibles *in vitro* en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos experimentales con tumores de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Distribución

La semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ en 12 pacientes, después de 30 minutos de infusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

Después de 30 minutos de infusión i.v., el volumen de distribución central fue de 19,3 l. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus i.v. fue de 15,8 a 20,5 litros.

Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Biotransformación

Una importante vía de eliminación de Bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-Bendamustina.

En la formación de N-desmetil-Bendamustina y gamma-hidroxi-Bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP)1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de Bendamustina es la conjugación con glutatión.

In vitro, Bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

Según bibliografía disponible, el aclaramiento total medio en 12 pacientes, después de 30 minutos de infusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-Bendamustina > Bendamustina > dihidroxiBendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilBendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los

metabolitos polares.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:

En pacientes con 30 %-70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la Cmáx, la tmáx, el AUC, la t1/2β, el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de Bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal:

En pacientes con aclaramiento de creatinina >10 ml/min, incluidos pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal, en cuanto a la Cmáx, la tmáx, el AUC, la t1/2β, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada:

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica:

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

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a Rituximab:

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

Mieloma múltiple:

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:

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

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).

Insuficiencia renal:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bendamustina Clorhidrato en niños.

Pacientes de edad avanzada:

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

Forma de administración:

Para infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Al manipular Bendamustina Clorhidrato se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (¡hay que llevar guantes y ropa protectora!). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina absorbente desechable, impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

El polvo liofilizado se reconstituirá con agua para inyectables, se disolverá en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y a continuación se administrará mediante infusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

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

No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/ μ l o si la de plaquetas es <75.000/ μ l.

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

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

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

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

Preparación:

Proceda a reconstituir cada frasco ampolla de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) en forma aséptica de la siguiente manera:

- **Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), frasco-ampolla de 25 mg:** Agregue 5 ml de Agua Estéril para Inyecciones, USP.
- **Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), frasco-ampolla de 100 mg:** Agregue 20 ml de Agua Estéril para Inyecciones, USP.

Agite bien hasta obtener una solución clara, incolora o de un color amarillo suave, con una concentración de Bendamustina Clorhidrato de 5 mg/ml. El polvo liofilizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. No utilice el producto reconstituido si observa partículas extrañas.

Asépticamente, retire la cantidad necesaria para la dosis requerida (en base a 5 mg/ml de concentrado) e inmediatamente transfírala a una bolsa para infusión de 500 ml conteniendo 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP (solución salina normal).

Como alternativa de esta última puede utilizarse una bolsa para infusión de 500 ml conteniendo 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP.

La concentración final resultante de Bendamustina Clorhidrato en la bolsa para infusión debería ser de 0,2 a 0,6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa para infusión dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Una vez transferida la solución, mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa para infusión. La solución reconstituida debe ser clara, incolora o de color amarillo claro.

Utilice agua estéril para inyecciones, USP, para la reconstitución, y luego 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, para la dilución, según se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.

Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar partículas extrañas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución que no se utilice debe ser desechada de acuerdo con los procedimientos institucionales para la eliminación de medicamentos antineoplásicos.

Estabilidad de la solución reconstituida para infusión:

Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), no contiene preservantes antimicrobianos. La reconstitución deberá realizarse lo más cerca posible al momento de su administración.

Una vez diluido, ya sea con 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o con 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, el producto mantiene su estabilidad durante 24 horas si se conserva refrigerado (2-8°C) o durante 3 horas si se conserva a temperatura ambiente (de hasta 30°C). La administración de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), deberá completarse dentro de este período.

Desde el punto de vista microbiológico, **la solución debe usarse inmediatamente**. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al Bendamustina Clorhidrato o a manitol.
- Durante el período de lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/ μ l o de la de plaquetas < 75.000/ μ l).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS:

Mielosupresión:

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

Infecciones:

Se han producido infecciones graves y mortales con Bendamustina Clorhidrato, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo algunas fatales, siguiendo al uso de Bendamustina, principalmente en combinación con Rituximab u Obinutuzumab. El tratamiento con Bendamustina Clorhidrato puede causar linfocitopenia prolongada (< 600/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (células T colaboradoras) (< 200/ μ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de las células T CD4 positivas son más pronunciadas cuando la Bendamustina se combina con Rituximab.

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

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

Reactivación de la hepatitis B:

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

Reacciones cutáneas:

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas graves y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de Bendamustina Clorhidrato. Los médicos deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y de que deben buscar atención médica inmediata si desarrollan estos síntomas. Al combinar Bendamustina Clorhidrato con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de Bendamustina Clorhidrato con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y Bendamustina Clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Trastornos cardíacos:

Durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG. Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con tratamiento con Bendamustina Clorhidrato. Se debe observar estrechamente a los pacientes con enfermedad cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca.

Náuseas, vómitos:

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

Síndrome de lisis tumoral:

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

Anafilaxia:

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

Anticoncepción:

Bendamustina Clorhidrato es teratógeno y mutágeno.

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

Extravasación:

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

Cáncer cutáneo no melanoma:

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

PRECAUCIONES:

Interacciones

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

Cuando se combina Bendamustina Clorhidrato con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Bendamustina Clorhidrato y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de Bendamustina Clorhidrato.

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Fertilidad:

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

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

Embarazo:

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

posibilidad de consejo genético.

Lactancia:

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

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos:

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

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl).

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).

Para mayor información respecto al uso en casos de insuficiencia hepática consulte las secciones de “**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN**” y “**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**”.

Insuficiencia renal

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

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

Se ha comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

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

La siguiente tabla presenta los datos obtenidos con Bendamustina Clorhidrato.

Clasificación por sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar, que incluye infecciones oportunistas (p.ej: herpes Zóster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Insuficiencia de médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoides	Shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como	Derrame pericárdico,		Taquicardia	Fibrilación

		palpitaciones, angina de pecho, arritmia	infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca			auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, Estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, Hemorragia digestiva	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar, urticaria		Eritema, dermatitis, purito, erupción maculopapular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos hepatobiliares						Insuficiencia hepática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico	

Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia				
Trastornos renales y urinarios						Falla renal, diabetes insípida nefrogénica

(* = terapia combinada con Rituximab)

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

En un estudio publicado posteriormente en el que se administraron infusiones de Bendamustina Clorhidrato durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.

Medidas

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

Bendamustina Clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

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

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

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION:

Bendam® 25 (Bendamustina Clorhidrato, 25 mg): Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampolla.

Bendam® 25 (Bendamustina Clorhidrato, 25 mg): Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Bendam® 100 (Bendamustina Clorhidrato, 100 mg): Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampolla.

Bendam® 100 (Bendamustina Clorhidrato, 100 mg): Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Fecha de la última revisión: mayo, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-50772672 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:59 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Bendam® 25

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 25 mg - 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg y Manitol.

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg y Manitol.

1) ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) es un medicamento que puede utilizarse solo (monoterapia) o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer:

- Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento de pacientes con linfomas no-Hodgkin que no hayan respondido o hayan respondido pobremente al tratamiento previo con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

- Tratamiento del mieloma múltiple en pacientes en los que los tratamientos a base de talidomida o bortezomib no sean apropiados.

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR BENDAM® (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO) Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar Bendam® (Bendamustina Clorhidrato)?

No utilice este medicamento en los siguientes casos:

- Alergia al clorhidrato de Bendamustina o a manitol.
- Durante el período de lactancia. Si es necesario el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato durante la lactancia, debe interrumpir la lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- Ictericia (coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos, constituye un síntoma de problemas hepáticos o sanguíneos).
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/μl o de la de plaquetas < 75.000/μl).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia
- Vacunación contra la fiebre amarilla.

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar Bendam® (Bendamustina Clorhidrato)?

Antes de usar Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), pero también en cualquier momento del tratamiento, informe a su médico si usted presenta:

- Signos de infección: incluyendo fiebre o síntomas en los pulmones.
- Reacciones en la piel durante el tratamiento con Bendam® (Bendamustina Clorhidrato). Las reacciones en la piel pueden aumentar su gravedad.
- Sarpullido rojo o púrpura doloroso que se extiende y ampollas y/u otras lesiones que comiencen a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo: boca y labios), en particular si Ud. tuvo anteriormente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.
- Enfermedad cardíaca existente (por ejemplo: ataque cardíaco, dolor de pecho y/o ritmos cardíacos gravemente alterados).
- Advertencia de cualquier dolor en el costado del cuerpo, sangre en orina o poca cantidad de orina. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su cuerpo no sea capaz de eliminar todo el residuo de las células cancerígenas muertas. A esto se llama síndrome de lisis tumoral y puede causar falla renal y problemas cardíacos dentro de las 48 horas de la primera dosis con Bendamustina Clorhidrato. Su médico se asegurará de que Ud. esté adecuadamente hidratado y le dará otros medicamentos para ayudarlo a prevenirlo.

- Capacidad reducida de la médula ósea para reemplazar las células sanguíneas. Debe controlar su número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre antes de comenzar el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato, antes de cada ciclo subsiguiente de tratamiento y en los intervalos entre ciclos de tratamiento.
- Reacciones alérgicas graves o reacciones de hipersensibilidad. Ud. debe prestar atención a las reacciones en el lugar de inyección después de su primer ciclo de tratamiento.
- Pérdida de memoria, dificultad para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la vista. En caso de que Ud. o alguien note en usted los signos y síntomas previamente mencionados, ya sea durante o después del tratamiento, informe inmediatamente a su médico. Esto puede deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede ser fatal. (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).
- Cualquier cambio sospechoso en la piel. Póngase en contacto con su médico, ya que puede haber un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer de piel (cáncer de piel no melanoma) con el uso de este medicamento.
- Problemas en el hígado, riñones, corazón, etc.
- Alguna alergia o tuvo alergias alguna vez
- Otro problema de salud.
- Se encuentra embarazada o planea quedar embarazada.
- Se encuentra amamantando.

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

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

¿Puedo usar Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

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

Si Bendamustina Clorhidrato se utiliza en combinación con medicación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, este efecto puede intensificarse.

Los medicamentos citostáticos pueden disminuir la efectividad de la vacunación con virus vivos. Adicionalmente, los medicamentos citostáticos aumentan el riesgo de infección después de la vacunación con vacunas “vivas” (por ejemplo: vacunación viral).

3) ¿CÓMO DEBO TOMAR BENDAM® (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)?

La vía de administración de este producto es infusión intravenosa.

Use Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) sin consultar primero con su médico.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bendamustina Clorhidrato en niños.

Forma de administración:

Para infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Al manipular Bendamustina Clorhidrato se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (deben utilizarse guantes y ropa protectora). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina absorbente desechable, impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

El polvo liofilizado se reconstituirá con agua para inyectables, se disolverá en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y a continuación se administrará mediante infusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

Los frascos ampolla son para un sólo uso.

Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse con arreglo a la normativa local.

La infusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Estabilidad de la solución reconstituida para infusión:

Una vez diluido, ya sea con 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o con 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, el producto mantiene su estabilidad durante 24 horas si se conserva refrigerado (2-8°C) o durante 3 horas si se conserva a temperatura ambiente (de hasta 30°C). La administración de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), deberá completarse dentro de este período.

Desde el punto de vista microbiológico, **la solución debe usarse inmediatamente**. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si usa más de la dosis recetada de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER BENDAM® (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)?

Si bien es posible que no todas las personas los sufran, al igual que otros medicamentos, Bendamustina Clorhidrato puede producir efectos adversos. Algunos de los hallazgos que se enumeran a continuación se pueden encontrar después de que su médico realice las pruebas y controles pertinentes.

Se utilizan las siguientes definiciones de frecuencia para evaluar los efectos adversos:

- **Muy frecuentes:** afectan a más de 1 de 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 usuario de cada 10.000 pacientes.
- Frecuencia no conocida: no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

En muy raras ocasiones se ha observado deterioro del tejido (necrosis) tras la filtración de Bendamustina para infusión al tejido que se encuentra por fuera de los vasos sanguíneos (extravascular). Una sensación de ardor en el lugar donde se inserta la aguja de infusión puede ser un signo de fuga fuera de los vasos sanguíneos. Esto puede llevar como consecuencias dolor y defectos cutáneos que no cicatrizan de manera correcta. La función alterada de la médula ósea es el efecto adverso limitante de la dosis de la Bendamustina para infusión, sin embargo, generalmente vuelve a la normalidad después del tratamiento. La función suprimida de la médula ósea puede provocar recuentos bajos de células sanguíneas, lo que a su vez puede provocar un mayor riesgo de infección, anemia o un mayor riesgo de hemorragia.

Muy frecuentes:

- Recuentos bajos de glóbulos blancos (células en la sangre que combaten enfermedades).
- Disminución del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno por todo el cuerpo).
- Recuentos bajos de plaquetas (células sanguíneas incoloras que ayudan a la coagulación de la sangre).
- Infecciones.
- Sentirse enfermo (náuseas).
- Vómitos.
- Inflamación de la mucosa intestinal.
- Aumento de los niveles sanguíneos de creatinina (un producto químico de desecho producido por el músculo).
- Aumento de los niveles sanguíneos de urea (un producto químico de desecho).
- Fiebre.
- Fatiga.
- Dolor de cabeza.

Frecuentes:

- Sangrado (hemorragia).
- Metabolismo alterado causado por células cancerosas moribundas que liberan su contenido al torrente sanguíneo.
- Reducción de los glóbulos rojos, lo que puede hacer que la piel se ponga pálida y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia).
- Bajo recuento de neutrófilos (un tipo común de glóbulo blanco importante para combatir infecciones).
- Concentración anormalmente baja de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre que conduce a una mayor susceptibilidad a las infecciones (neutropenia).
- Reacciones de hipersensibilidad como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o erupción cutánea (urticaria).
- Un aumento de las enzimas hepáticas AST/ALT (que puede indicar inflamación o daño a las células del hígado).
- Un aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima producida principalmente en el hígado y los huesos).
- Un aumento del pigmento biliar (una sustancia producida durante la descomposición normal de los glóbulos rojos).
- Niveles bajos de potasio en sangre (un nutriente necesario para el funcionamiento de las células nerviosas y musculares, incluidas las del corazón).
- Función alterada (disfunción) del corazón.
- Ritmos cardíacos alterados (arritmia).
- Presión arterial baja o alta (hipotensión o hipertensión).
- Función pulmonar alterada.
- Diarrea.
- Constipación.
- Dolor de boca (estomatitis).
- Pérdida de apetito.
- Caída del cabello.
- Cambios en la piel.
- Períodos perdidos (amenorrea).
- Dolor.

- Insomnio.
- Escalofríos.
- Deshidratación.
- Mareo.
- Erupción con picazón (urticaria).

Poco frecuentes:

- Acumulación de líquido en el saco cardíaco (escape de líquido hacia el espacio pericárdico).
- Producción ineficaz de todas las células sanguíneas en la médula ósea (el material esponjoso dentro de los huesos donde se producen las células sanguíneas).
- Leucemia aguda.
- Ataque cardíaco, dolor en el pecho (infarto de miocardio).
- Insuficiencia cardíaca.

Raros:

- Infección de la sangre (sepsis).
- Reacciones de hipersensibilidad alérgica grave (reacciones anafilácticas).
- Signos similares a reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides).
- Somnolencia.
- Pérdida de la voz (afonía).
- Colapso circulatorio agudo (fallo de la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con imposibilidad de mantener el suministro de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y de eliminar toxinas).
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Inflamación de la piel (dermatitis).
- Picazón (prurito).
- Erupción cutánea (exantema macular).
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Reducción de la función de la médula ósea, que puede aparecer en sus análisis de sangre o hacer que se sienta mal.

Muy raros:

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía).
- Descomposición de los glóbulos rojos.
- Disminución rápida de la presión arterial, a veces con reacciones cutáneas o sarpullido (shock anafiláctico).
- Alteración del sentido del gusto.
- Sensaciones alteradas (parestesia).
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica).
- Condición grave que resulta en el bloqueo de un receptor específico en el sistema nervioso.
- Trastornos del sistema nervioso.
- Falta de coordinación (ataxia).
- Inflamación del cerebro (encefalitis).
- Aumento del ritmo cardíaco (taquicardia).
- Inflamación de las venas (flebitis).
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones).
- Inflamación sangrante del esófago (esofagitis hemorrágica).
- Sangrado del estómago o del intestino.
- Infertilidad.
- Fallo multiorgánico.

Frecuencia no conocida:

- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Frecuencia cardíaca irregular y a menudo rápida (fibrilación auricular).
- Erupción dolorosa de color rojo o violáceo que se extiende y comienzan a aparecer ampollas y/u otras lesiones en las membranas mucosas (por ejemplo, boca y labios), en particular si tuvo antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Neumonitis.
- Sangrado de los pulmones.

Luego del tratamiento con Bendamustina Clorhidrato ha habido informes de tumores (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquial). Sin

embargo, no se pudo determinar una relación clara entre ellos y la Bendamustina Clorhidrato.

Comuníquese con su médico o busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia desconocida):

Erupciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estos pueden aparecer como máculas rojizas en forma de diana o parches circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, y pueden estar precedidos por fiebre y síntomas similares a los de la gripe.

Erupción generalizada, temperatura corporal alta, ganglios linfáticos agrandados y afectación de otros órganos del cuerpo (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos).

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en la tabla anterior.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

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

Se ha comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Bendamustina. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

5) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR BENDAM® (BENDAMUSTINA CLORHIDRATO)?

Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede usar Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) hasta el último día del mes indicado en el envase. No utilice Bendam® (Bendamustina Clorhidrato) luego de la fecha de vencimiento.

6) INFORMACIÓN ADICIONAL

Este folleto resume la información más importante de Bendam® (Bendamustina Clorhidrato), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Presentaciones:

Bendam® 25 (Bendamustina Clorhidrato, 25 mg): Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampolla.

Bendam® 25 (Bendamustina Clorhidrato, 25 mg): Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Bendam® 100 (Bendamustina Clorhidrato, 100 mg): Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 frascos ampolla.

Bendam® 100 (Bendamustina Clorhidrato, 100 mg): Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Fecha de la última revisión: septiembre, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-50772672 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:56:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:56:08 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 1 frasco ampolla

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 1 frasco ampolla por 25 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 2 frascos ampolla

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 2 frascos ampolla por 25 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 4 frascos ampolla

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 4 frascos ampolla por 25 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 5 frascos ampolla

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 5 frascos ampolla por 25 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 10 frascos ampolla

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 10 frascos ampolla por 25 mg para uso hospitalario exclusivo.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 1 frasco ampolla

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 1 frasco ampolla por 100 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 2 frascos ampolla

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 2 frascos ampolla por 100 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 4 frascos ampolla

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 4 frascos ampolla por 100 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 5 frascos ampolla

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 5 frascos ampolla por 100 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE ESTUCHE - Presentación de 10 frascos ampolla

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 10 frascos ampolla por 100 mg para uso hospitalario exclusivo.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-50772672 rot sec

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:15 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Bendam® 25

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato 25 mg

Manitol 42,5 mg

Contenido: 25 mg de Bendamustina Clorhidrato.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

PROYECTO DE RÓTULO

Bendam® 100

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato 100 mg

Manitol 170 mg

Contenido: 100 mg de Bendamustina Clorhidrato.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar a temperatura controlada no mayor a 25°C, preservar de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.865.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-50772672 rot prim

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 14:55:23 -03:00