Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3948

BUENOS AIRES, 10 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015404-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto

150/92 (T.O.Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3948

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RIBOMUSTIN y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015404-11-4

DISPOSICIÓN Nº: 3948

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3948

Nombre comercial: RIBOMUSTIN

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6, BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO P/SOLUCION DE INFUSION IV.

Nombre Comercial: RIBOMUSTIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO DE BINET B O C) EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADA UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. MONOTERAPIA EN CASO DE LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN EN PACIENTES CON PROGRESION DURANTE O EN UN LAPSO DE 6 MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II DE DURIE SALMON CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES QUE TIENEN MAS DE 65 AÑOS Y NO SON APROPIADOS PARA UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRE Y QUE YA PRESENTAN UNA NEUROPATIA CLINICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, CON LO CUAL SE EXCLUYE UN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 30 mg, NITROGENO CS.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 26 ML DE VIDRIO TIPO I MARRON CON TAPON DE GOMA Y PRECINTO DE SEGURIDAD DE ALUMINIO.

Presentación: envases con 1, 5, 10 y 20 viales.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 5, 10 y 20 viales.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR A TEMPERATURA hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6, BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO P/SOLUCION DE INFUSION IV.

Nombre Comercial: RIBOMUSTIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO DE BINET B O C) EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADA UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. MONOTERAPIA EN CASO DE LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN EN PACIENTES CON PROGRESION DURANTE O EN UN LAPSO DE 6 MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II DE DURIE SALMON CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES QUE TIENEN MAS DE 65 AÑOS Y NO SON APROPIADOS PARA UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRE Y QUE YA PRESENTAN UNA NEUROPATIA CLINICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, CON LO CUAL SE EXCLUYE UN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 120 mg, NITROGENO CS.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 60 ML DE VIDRIO TIPO I MARRON CON TAPON DE

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

GOMA Y PRECINTO DE SEGURIDAD DE ALUMINIO.

Presentación: envases con 1 y 5 viales.

Contenido por unidad de venta: envases con 1 y 5 viales.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR A TEMPERATURA hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6, BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 3948

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3948

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3948

PROYECTO DE ROTULO

A.N.M.A.T. POLIO 273 FOJA DE INTERCALAR

RIBOMUSTIN®

CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 mg

Polvo concentrado para solución de infusión I.V.

Industria Belga/Alemana — Venta bajo receta archivada

Infusión I.V.

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Bendamustina clorhidrato 100.0 mg (equivalente a Bendamustina 90.8 mg)

Excipientes: Manitol 120.0 mg, Nitrógeno c.s.

Presentación: envases conteniendo 1 vial.*

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar por debajo de 30 °C. Conservar el vial en la caja para preservar el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Elaborado por Laboratoires Thissen S.A.

Rue de la Papyrée 2-6, 1420 Braine-L'Alleud, BÉLGICA

y/o

Oncotec Pharma Produktion

Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, ALEMANIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

NOTA: Mismo texto para envases conteniendo 5 viales.

3948

A.N.M.A.T. FOLIO 249 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

RIBOMUSTIN®

CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg

Polvo concentrado para solución de infusión I.V.

Industria Belga/Alemana — Venta bajo receta archivada

Infusión I.V.

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Bendamustina clorhidrato 25.0 mg (equivalente a Bendamustina 22.7 mg)

Excipientes: Manitol 30.0 mg, Nitrógeno c.s.

Presentación: envases conteniendo 1 vial.*

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar por debajo de 30 °C. Conservar el vial en la caja para preservar el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Elaborado por Laboratoires Thissen S.A.

Rue de la Papyrée 2-6, 1420 Braine-L'Alleud, BÉLGICA

y/o

Oncotec Pharma Produktion

Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, ALEMANIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

® Marca Registrada

NOTA: Mismo texto para envases conteniendo 5, 10 y 20 viales.

I.N.M.A.T. FOLIO 258

PROYECTO DE PROSPECTO

RIBOMUSTIN®

CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg

Polvo concentrado para solución de infusión I.V.

Industria Belga
Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Infusión I.V.

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

	25 mg	100 mg
Bendamustina clorhidrato	25.0 mg	100.0 mg
(equivalente a Bendamustina)	22.7 mg	90.8 mg
Manitol	30.0 mg	120.0 mg
Nitrógeno	c.s.	c.s.

1 ml de concentrado contiene después de reconstituir 2,5 mg de clorhidrato de bendamustina.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Terapia de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Monoterapia en caso de linfomas indolentes no hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

Terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadío III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

Andrea Viviante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AA09.

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

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

El clorhidrato de bendamustina mostró en líneas celulares tumorales humanas un perfil de actividad que se distingue de cualquier otro principio activo alquilante. El principio activo no mostró una resistencia cruzada o solo demostró resistencia muy baja en células tumorales humanas con distintos mecanismos de resistencia. Esto se ha de aclarar en parte por una interacción de ADN comparativamente prolongada. Más allá de ello, se pudo comprobar en estudios clínicos que no hay una resistencia cruzada completa entre bendamustina y antraciclinas, principios activos alquilantes o rituximab. La cantidad de los pacientes ensayados es sin embargo baja.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación para el uso de leucemia linfocítica crónica se sustenta por medio de un estudio abierto único, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, se tomaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica estadio B o C de Binet no tratados previamente y que requirieron tratamiento. Durante 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento, se comparó la terapia de primera línea con clorhidrato de bendamustina 100 mg/m^2 en los días 1 y 2 con clorambucilo 0,8 mg/kg en los días 1 y 15 (CLB). Para la prevención de síndrome de lisis tumoral, los pacientes recibieron alopurinol.

Los pacientes bajo tratamiento con Bendamustina mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada que los pacientes bajo CLB (21,5 meses vs. 8,3 meses, $p < 0,0001$). La sobrevida global no mostró diferencias estadísticamente significativas (mediana no lograda). La mediana de duración de la remisión fue de 19 meses bajo Bendamustina y 6 meses bajo CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de seguridad en ambos brazos terapéuticos no mostró eventos adversos inesperados con respecto del tipo, ni de la frecuencia. La dosis de Bendamustina se redujo en el 34% de los pacientes. El tratamiento con Bendamustina se discontinuó en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Andrea Violante
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Linfomas indolentes no hodgkin

La indicación para linfomas indolentes no hodgkin se basa en dos estudios de fase II no controlados.

En el estudio pivotal abierto multicéntrico prospectivo, 100 pacientes con linfoma indolente no hodgkin de células B, los cuales no habían respondido a una monoterapia o terapia de combinación con rituximab fueron tratados con Bendamustina monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 ciclos de quimioterapia o terapia biológica. La cantidad media de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab era de dos. Los pacientes no habían respondido o bien habían progresado dentro de un plazo de 6 meses a la terapia con rituximab. La dosis de Bendamustina era de 120 mg/m^2 i.v. en los días 1 y 2 en la duración mínima planificada de 6 ciclos.

La duración del tratamiento se rigió por la respuesta (por lo menos 6 ciclos). En la evaluación por una valoración independiente de la respuesta, la tasa de respuesta total fue del 75%, 17% respuesta completa y 58% respuesta parcial. La duración media de remisión fue de 40 semanas. En esta dosis y con este esquema terapéutico, Bendamustina se toleró bien en general. La indicación se sustenta, además, por medio de otro estudio abierto multicéntrico prospectivo con 77 pacientes. La población de pacientes era más heterogénea y comprendía linfoma no hodgkin de células B indolente o transformado, que no había respondido a una monoterapia o una terapia combinada con rituximab o bien tuvieron progresión de la enfermedad dentro de un lapso de 6 meses, o presentaron una reacción no deseada a la terapia previa con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 ciclos anteriores con quimioterapia o terapia biológica. La mediana de cantidad de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab fue de dos. La tasa de respuesta global fue de 76% con una mediana de duración de respuesta de 5 meses (29 semanas [95% KI 22,1 - 43,1]).

Mieloma múltiple

En un estudio abierto aleatorizado multicéntrico prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon). La terapia primaria con clorhidrato de bendamustina en combinación con prednisona (BP) se comparó con el tratamiento melfalán y prednisona (MP). Ni la elegibilidad para trasplante ni la presencia de determinadas enfermedades concomitantes desempeñó un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología era clorhidrato de bendamustina 150 mg/m^2 i.v. en los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m^2 i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP. Los pacientes bajo BP tenían una mediana de sobrevida libre de progresión significativamente más larga que los pacientes bajo MP (15 meses [95% KI 12 - 21] vs. 12 meses [95% KI 10 - 14]) (p = 0,0566). El tiempo medio hasta el fracaso terapéutico fue 14 meses con BP más 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y 12 meses con MP. La diferencia en la sobrevida global fue estadísticamente no significativa (35 meses bajo BP vs. 33 meses bajo MP). La tolerancia en ambos grupos de tratamiento correspondía con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducido con una frecuencia significativamente mayor.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Farm. N° 11414

M.A.T. FOLIO 261 MESA DE ENTRADAS

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

El tiempo de vida media de eliminación terminal $t_{1/2\beta}$ después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m^2 de superficie corporal en 12 pacientes fue de 28,2 minutos.

Después de una infusión intravenosa de 30 minutos, el volumen de distribución central fue de 19,3 l. En condiciones de estado estable después de una inyección de bolo i. v., el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5 l. La sustancia se une con proteínas plasmáticas en más del 95% (con preferencia, albúmina).

Metabolismo

El clearance de bendamustina se realiza principalmente por hidrólisis en monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. En la metabolización hepática en N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxibendamustina, está implicada la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP).

La bendamustina se metaboliza además esencialmente por conjugación con glutatión.

La bendamustina no inhibe in vitro CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 206, CYP 2E1 y CYP 3A4.

Eliminación

La media de clearance total después de una infusión intravenosa de 30 minutos de 120 mg/m^2 de superficie corporal en 12 pacientes fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se halló en la orina dentro de las 24 horas. Las cantidades excretadas por medio de la orina, resultó el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil-bendamustina. A través de la vejiga, se secretan principalmente metabolitos polares.

Función hepática limitada

En pacientes con 30 - 70% de afección tumoral del hígado y función hepática levemente limitada (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), la farmacocinética no estaba alterada. Respecto de $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance, no se observó una diferencia significativa en pacientes con función hepática y renal normal. AUC y la clearance corporal en general son inversamente proporcionales a la bilirrubina sérica.

Función renal limitada

En pacientes con una clearance de creatinina de > 10 ml/min, incluyendo pacientes con diálisis obligatoria, no se mostró diferencia significativa respecto de $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y clearance con pacientes con función hepática y renal normal.

Pacientes mayores

En los estudios farmacocinéticos, estaban incluidas personas de hasta 84 años. Una mayor edad no influye sobre la farmacocinética de bendamustina.

Andrea Violante
Coordinadora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

M.A.T. FOLIO 262

Datos preclínicos acerca de la seguridad

Los siguientes efectos colaterales no se describieron en estudios clínicos, pero se observaron en animales con similar posología que la posología clínica y son posiblemente relevantes para la aplicación clínica:

Ensayos histológicos en perros mostraron hiperemias de mucosa visibles macroscópicamente y sangrados en el tracto gastrointestinal. Los ensayos microscópicos revelaron extensas modificaciones del tejido linfático que hacen suponer una inmunosupresión, modificaciones tubulares en riñones y testículos, así como modificaciones atróficas-necróticas del epitelio prostático. Según estudios experimentales en animales, la bendamustina es embriotóxica y teratogénica. La bendamustina induce aberraciones cromosómicas y es mutagénica tanto in vivo como también in vitro. En estudios prolongados con ratones hembras, la bendamustina era carcinogénica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos (ver CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN). La infusión se debe realizar bajo control médico con correspondiente cualificación y experiencia en el uso de quimioterápicos.

Un mal funcionamiento de la médula ósea está relacionado con una toxicidad hematológica potenciada, inducida por quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los leucocitos y/o plaquetas descendieron a valores < 3000/µl o < 75.000/µl respectivamente. (Ver CONTRAINDICACIONES).

Monoterapia en caso de leucemia linfocítica crónica

Clorhidrato de Bendamustina 100 mg/m^2 de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia en caso de linfomas indolentes no hodgkin, que no responden a rituximab

Clorhidrato de Bendamustina 120 mg/m^2 de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Mieloma múltiple

Clorhidrato de Bendamustina 120 - 150 mg/m^2 de superficie corporal de en los días 1 y 2; 60 mg/m^2 de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas.

El tratamiento no debe suspenderse o aplazarse en caso de que los leucocitos y/o plaquetas bajen a valores de < 3.000/µl o < 75.000/µl respectivamente. El tratamiento se puede continuar después de un aumento de los valores de los leucocitos a > 4.000/µl y plaquetas a > 100.000/µl.

El valor nadir para leucocitos y plaquetas se alcanzan después de 14 - 20 días, con recuperación después de 3 - 5 semanas. Durante los intervalos sin terapia, se recomienda un estricto control del hemograma (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Andrea Violante
Coordinadora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

En el caso de reacciones de toxicidad no hematológicas, una reducción de la dosis se orienta en el grado de CTC (Common Toxicity Criteria) más alto en el ciclo terapéutico anterior. En caso de una toxicidad de grado CTC 3, se recomienda una reducción de la dosis de un 50%. En el caso de una toxicidad de grado de CTC 4, se recomienda una interrupción del tratamiento.

En caso de que un paciente requiera una adaptación de la dosis, la dosis reducida calculada de forma individual se debe administrar en los días 1 y 2 del ciclo terapéutico correspondiente.

Respecto de las indicaciones para la preparación y la administración, ver CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN.

Función hepática limitada

En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere en pacientes con daño leve de la función hepática (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) un ajuste de dosis. En pacientes con función hepática con daño moderado (bilirrubina sérica 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomienda una reducción de la dosis en un 30%.

Para pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl), no existen datos (ver CONTRAINDICACIONES).

Función renal dañada

En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere ajuste de la dosis con un clearance de creatinina de > 10 ml/min. La experiencia en pacientes con una insuficiencia renal grave es limitada.

Pacientes pediátricos

No hay experiencias con Ribomustin en niños y jóvenes.

Pacientes mayores

No hay indicios de que en pacientes mayores se requieran adaptaciones de las dosis (ver FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los otros componentes
- Lactancia
- Trastorno grave de la función hepática (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)
- Ictericia
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones severas del hemograma (disminución de los valores de leucocitos y/o plaquetas a < 3.000/µl o < 75.000/µl respectivamente
- Intervenciones quirúrgicas mayores dentro de los días anteriores al inicio del tratamiento
- Infecciones, en especial acompañadas de leucocitopenia
- Vacunación contra la fiebre amarilla

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

F.N.M.A.T. FOLIO 264 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

En pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina, se puede producir mielosupresión. En el caso de una mielosupresión originada por el tratamiento, se deben controlar los leucocitos, trombocitos, las plaquetas, la hemoglobina y los neutrófilos por lo menos semanalmente. Antes de comenzar con el siguiente ciclo terapéutico, es recomendable tener los siguientes valores: leucocitos y/o plaquetas > 4.000/µl o > 100.000/µl respectivamente.

Infecciones

Se describieron infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En casos aislados, las infecciones estaban ligadas a hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia y/o linfopenia después de un tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más propensos a infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina, consultar a un médico en caso de comprobar síntomas de infección como fiebre o trastornos respiratorios.

Reacciones cutáneas

Se describieron distintas reacciones cutáneas. Entre estos eventos, se cuentan exantemas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos eventos aparecieron con el uso de clorhidrato de bendamustina en combinación con otras terapias antineoplásicas, de modo que no se conoce la conexión exacta. Eventualmente las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y empeorarse con el avance del tratamiento.

En caso de que las reacciones cutáneas sean progresivas, interrumpir o suspender el tratamiento con Ribomustin. En caso de reacciones cutáneas graves con sospecha de una conexión causal con el clorhidrato de bendamustina, suspender el tratamiento.

Pacientes con cardiopatías

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

Náuseas, vómitos

Para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, se puede administrar un antiemético.

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes en estudios clínicos, se describió la presencia de síndrome de lisis tumoral en relación con tratamiento con Ribomustin. Usualmente, comienza dentro de las 48 horas después de la primera dosis de Ribomustin y puede llevar a una insuficiencia renal aguda y a la muerte sin el tratamiento correspondiente. Entre las medidas preventivas posibles, se cuentan la conservación de una volemia adecuada, un estricto control de la química de la sangre, sobre todo de la concentración de potasio y del nivel de ácido úrico. Se puede considerar la utilización de alopurinol en las primeras una a dos semanas de tratamiento con Ribomustin, pero no establece una medida estándar. En caso de una administración simultánea de bendamustina y alopurinol, se informaron algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Adrián Violante
Director Técnico
Apoderado
Mat. Nac. N° 11414

M.A.T. FOLIO 265

Anafilaxia

Con frecuencia aparecieron reacciones a una infusión de clorhidrato de bendamustina en estudios clínicos. Los síntomas son en general de tipo leve y comprenden fiebre, escalofríos, prurito y exantema. En casos aislados, se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe consultar a los pacientes después del primer ciclo terapéutico respecto de síntomas que hacen suponer una reacción a una infusión. En caso de pacientes en los que ya aparecieron reacciones tempranas a una infusión, se deben considerar para los demás ciclos terapéuticos medidas para evitar reacciones graves, por ejemplo, la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes con reacciones alérgicas (de tipo alérgico) de grado 3 o más graves no fueron expuestos nuevamente, al principio activo ("rechallenged").

Anticoncepción

El clorhidrato de bendamustina es teratógeno y mutagénico. Las mujeres no deben embarazarse durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Como es posible una infertilidad prolongada, deberán ser aconsejados eventualmente antes de iniciar el tratamiento respecto de una conservación de esperma.

Extravasación

Interrumpir de inmediato en caso de extravasación. La aguja deberá ser extraída después de una breve aspiración. Luego se deberá enfriar el área de tejido afectada y poner el brazo en alto.

Medidas adicionales para tratamiento, por ejemplo la administración de corticosteroides, no muestran una clara utilidad.

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se realizaron estudios de interacciones in vivo.

En caso de aplicar Ribomustin en combinación con medicamentos mielosupresores, se puede potenciar la acción de Ribomustin y/o de los medicamentos administrados simultáneamente sobre la médula ósea. Básicamente, todas las medidas de tratamiento, que empeoran el estado general del paciente o deterioran la función de la médula ósea, elevan la toxicidad de Ribomustin.

La combinación de Ribomustin con ciclosporina o tacrolimus puede llevar a una excesiva inmunosupresión con el riesgo de una linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos después de una vacunación con una vacuna de virus vivos y aumentar el riesgo de infección, lo cual puede llevar a la muerte. El riesgo es elevado en pacientes que ya están inmunocomprometidos por su enfermedad de base.

La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) está implicada en el metabolismo de la bendamustina (ver FARMACOCINÉTICA). Por ello, pueden aparecer potenciales interacciones con inhibidores de CYP1A2 como, por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Andrea Vicente
Coordinadora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

I.N.M.A.T. FOLIO 266 MESA DE ENTRADAS

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes para el uso de Ribomustin en embarazadas. En estudios no clínicos, la bendamustina era letal en embriones y fetos, teratógena y genotóxica (ver METABOLIZACIÓN).

El Ribomustin no puede usarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

La madre debe ser informada acerca del posible riesgo para el feto. Si es indispensable un tratamiento con Ribomustin, o si aparece un embarazo durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca de los riesgos para el niño por nacer y controlada estrictamente. También se debe considerar la posibilidad de un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar tanto antes como después del tratamiento con Ribomustin un tratamiento anticonceptivo eficaz.

A los hombres tratados con Ribomustin, se recomienda no procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo terminado. Antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de una infertilidad prolongada a consecuencia de la terapia con Ribomustin, se deberá hacer eventualmente una consulta acerca de la conservación de esperma.

Lactancia

Como no se sabe si la bendamustina pasa a la leche materna, el Ribomustin está contraindicado en la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES). Durante el tratamiento con Ribomustin, no se debe amamantar.

Repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar máquinas

No se realizaron estudios respecto de las repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar maquinaria. Durante el tratamiento con Ribomustin, sin embargo, se informó acerca de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia (ver REACCIONES ADVERSAS). Debe advertirse a los pacientes evitar las actividades potencialmente peligrosas como el manejo de un vehículo y la operación de máquinas, en caso de que noten los correspondientes efectos colaterales.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales más frecuentes del clorhidrato de bendamustina son efectos colaterales hematológicos (leucopenia, trombopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

De la tabla se pueden apreciar los datos de los estudios clínicos con clorhidrato de bendamustina.

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

FOLIO 267

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Ocasional ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras veces ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras veces < 1/10.000	Desconocido (frecuencia sobre la base de los datos disponibles no ponderable)
Infecciones y enfermedades parasitarias	Infección*			Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoformaciones benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)		Síndrome de lisis tumoral				
Enfermedades de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia*, trombocitopenia	Sangrado, anemia, neutropenia			hemólisis	
Enfermedades del sistema inmune		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Shock anafiláctico	
Enfermedades del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Trastorno del gusto, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Enfermedades cardíacas		Trastorno de la función cardíaca, por ejemplo, palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Efusión pericárdica		Taqnicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca	
Enfermedades vasculares		Hipotonía, hipertonía		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Enfermedades de las vías respiratorias, de la caja torácica y del mediastino		Trastorno de la función pulmonar			Fibrosis pulmonar	

Andrea Violante
Apoderada Técnica
Apoderada
Inst. Nac. N° 11414

Enfermedades del tracto gastroin-testinal	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, sangrados hemorrágicos	
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, alteraciones de la piel*		Eritema, dermatitis, prurito, exantema macular-papular, hiperhidrosis		
Enfermedades de los órganos sexuales y las glándulas mamarias		Amenorrea			Infertilidad	
Enfermedades generales y trastornos en el sitio de administración	Inflamación de la mucosa, fatiga, fiebre	Dolores, escalofríos, deshidratación, falta de apetito			Insuficiencia múti-orgánica	
Ensayos	Disminución de la hemo-globina, aumento de creatinina, aumento de urea	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipocalemia				

* no designado con mayor detalle.

Algunos pocos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica fueron informados en pacientes con bendamustina en combinación con alopurinol o con alopurinol y rituximab.

El cociente de CD4/CD8 puede ser reducido. Se describió una reacción de la cantidad de linfocitos. En caso de pacientes inmunocomprometidos, el riesgo de infecciones (por ejemplo, con Herpes zoster) puede ser elevado.

En casos aislados, se informó acerca de necrosis después de una administración extravascular accidental, así como acerca de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

Hay informes sobre tumores secundarios, por ejemplo, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La conexión causal con Ribomustin no fue determinada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Después de una única administración de una infusión de 30 minutos de Ribomustin cada 3 semanas, la dosis máxima tolerable (MTD) era de 280 mg/m^2. Se produjeron eventos

cardíacos con grado de CTC 2, que correspondían a alteraciones isquémicas del ECG y que se consideraron limitativos de las dosis. En un estudio posterior con una infusión de 30 minutos de Ribomustin en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la MTD era de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis era trombocitopenia de grado 4. La toxicidad cardíaca no era limitante de la dosis en este esquema terapéutico.

Contramedidas

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

El clorhidrato de bendamustina y sus metabolitos sólo se pueden dializar en pequeña escala.

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

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

El vial de 26 ml contiene 25 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1, 5, 10 y 20 viales.

El vial de 60 ml contiene 100 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1 y 5 viales.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Almacenar por debajo de 30 °C.

Duración de la conservación

El polvo se debe reconstituir inmediatamente después de abrir el vial. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución de inyección.

Solución de infusión

Después de la reconstitución y dilución, la solución es química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 °C/60% de humedad relativa ambiente y 2 días de 2 °C a 8 °C en bolsas de polietileno. Desde un punto de vista microbiológico, la preparación lista para usar debería usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el usuario es responsable por la duración y las condiciones de conservación.

Otras medidas de precaución para la conservación

Conservar el vial en la caja para preservar el contenido de la luz.

Andrea Violante
Profesional Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido (ver Duración de la conservación).

Tipo y contenido del recipiente

Vial de 26 ml o 60 ml de vidrio tipo I marrón con tapón de goma y precinto de seguridad de aluminio.

El vial de 26 ml contiene 25 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 5, 10 y 20 viales.

El vial de 60 ml contiene 100 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 5 viales.

Medidas de precaución especiales para la eliminación y otras indicaciones para la manipulación

En el caso de manipular Ribomustin, evitar la inhalación y contacto con la piel y las mucosas (llevar guantes y vestimenta de protección). Las partes del cuerpo contaminadas se deben enjuagar y limpiar a fondo con agua y jabón; lavar los ojos con solución fisiológica. De ser posible, se recomienda trabajar con bancos de seguridad especiales (Laminar-Air-Flow) con lámina descartable absorbente impermeable a los líquidos. Las colaboradoras embarazadas deben ser excluidas de la manipulación con citostáticos.

El polvo concentrado para solución de infusión se debe reconstituir con agua para fines inyectables, diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución de inyección y luego administrar por medio de infusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aséptico.

1. Reconstitución

Cada vial de Ribomustin con 25 mg de clorhidrato de bendamustina se debe disolver en 10 ml de agua para inyección y agitar. Cada vial de Ribomustin con 100 mg de clorhidrato de bendamustina se debe disolver en 40 ml de agua para inyección y agitar. El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de clorhidrato de bendamustina por ml y da como resultado una solución clara incolora.

2. Dilución

Una vez que hay una solución clara (por lo general, después de 5-10 minutos), se diluye la dosis total recomendada de Ribomustin de inmediato con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución inyectable, de modo de obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml.

Ribomustin no se puede diluir con otra solución inyectable salvo con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución inyectable.

3. Administración

La solución se administra como infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos.

Los viales están previstos exclusivamente para un uso único. El medicamento no utilizado o el material de desecho deben ser descartados de acuerdo con los requerimientos nacionales.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3948

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Elaborado por Laboratoires Thissen S.A.

Rue de la Papyrée 2-6, 1420 Braine-L'Alleud, BÉLGICA

y/o

Oncotec Pharma Produktion

Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, ALEMANIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: __/__/____

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015404-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3948, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RIBOMUSTIN

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6, BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO P/SOLUCION DE INFUSION IV.

Nombre Comercial: RIBOMUSTIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO DE BINET B O C) EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADA UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. MONOTERAPIA EN CASO DE LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN EN PACIENTES CON PROGRESION DURANTE O EN UN LAPSO DE 6 MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II DE DURIE SALMON CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES QUE TIENEN MAS DE 65 AÑOS Y NO SON APROPIADOS PARA UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRE Y QUE YA PRESENTAN UNA NEUROPATIA CLINICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, CON LO CUAL SE EXCLUYE UN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 30 mg, NITROGENO CS.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 26 ML DE VIDRIO TIPO I MARRON CON TAPON DE GOMA Y PRECINTO DE SEGURIDAD DE ALUMINIO.

Presentación: envases con 1, 5, 10 y 20 viales.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 5, 10 y 20 viales.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR A TEMPERATURA hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6,

BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO P/SOLUCION DE INFUSION IV.

Nombre Comercial: RIBOMUSTIN.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO DE BINET B O C) EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADA UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. MONOTERAPIA EN CASO DE LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN EN PACIENTES CON PROGRESION DURANTE O EN UN LAPSO DE 6 MESES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II DE DURIE SALMON CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES QUE TIENEN MAS DE 65 AÑOS Y NO SON APROPIADOS PARA UN TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRE Y QUE YA PRESENTAN UNA NEUROPATIA CLINICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, CON LO CUAL SE EXCLUYE UN TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 120 mg, NITROGENO CS.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 60 ML DE VIDRIO TIPO I MARRON CON TAPON DE GOMA Y PRECINTO DE SEGURIDAD DE ALUMINIO.

Presentación: envases con 1 y 5 viales.

Contenido por unidad de venta: envases con 1 y 5 viales.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR A TEMPERATURA hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA y ALEMANIA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: BELGICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: LABORATOIRES THISSEN S.A y ONCOTEC PHARMA PRODUKTION.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: RUE DE LA PAPYREE 2-6, BRAINE-L´ALLEUD, BELGICA y AM PHARMAPARK, DESSAU-ROBLAU, ALEMANIA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado Nº 56762, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3948

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.