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

DISPOSICIÓN Nº 3987

BUENOS AIRES, 11 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001064-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BENDAVAR / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.330.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 3987

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BENDAVAR / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.330 y Disposición Nº 4433/11, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 61.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4433/11 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 3987

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.330 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001064-12-4

DISPOSICION Nº 3987

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

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3987..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.330 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BENDAVAR / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4433/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-020576-10-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4433/11.-	Prospectos de fs. 2 a 61, corresponde desglosar de fs. 2 a 21.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.330 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 11 JUL 2012 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001064-12-4

DISPOSICIÓN Nº 3987

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

js

8. Proyecto de Prospecto

BENDAVAR
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 Y 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene

Componente	BENDAVAR 25 (mg/frasco ampolla)	BENDAVAR 100 (mg/frasco ampolla)
Bendamustina HCl	25,000 mg	100,000 mg
Manitol	42,500 mg	170,000 mg
Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico csp	pH 2,5-3,5	pH 2,5-3,5

INDICACIONES

BENDAVAR para inyección contiene Bendamustina, una droga alquilante indicada para el tratamiento de pacientes con:

- Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés). Aún no se ha establecido la eficacia en relación con otras terapias de primera línea.
- Linfoma no Hodgkin (NHL) de células B indolente que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab o con un régimen que contiene rituximab.
- Primera línea de Mieloma Múltiple (estadío II con progresión o Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para CLL

- Dosis recomendada: 100 mg/m^2 administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

• Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para CLL: La administración de BENDAVAR se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado ≥2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado ≤1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC ≥1 x 10^9/l, plaquetas ≥ 75 x 10^9/l], se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis. (consultar advertencias y precauciones)

• Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2 los Días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m^2 los Días 1 y 2.

• Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, significativa desde el punto de vista clínico: reducir la dosis a 50 mg/m^2 los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Puede ser necesario considerar la posibilidad de realizar un aumento progresivo de la dosis en los ciclos posteriores, a criterio del medico a cargo del tratamiento.

Para NHL:

Dosis recomendada: 120 mg/m^2 administrados como infusión intravenosa durante un lapso de 60 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por un máximo de 8 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para NHL. La administración de BENDAVAR se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o una toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de Grado ≥ 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica a Grado ≤1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC ≥1 x 10^9/l, plaquetas ≥ 75 x 10^9/l], se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis. (consultar advertencias y precauciones).

• Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m^2 los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los Días 1 y 2 de cada ciclo.

• Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica para toxicidad de Grado 3 o mayor: reducir la dosis a 90 mg/m^2 los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de

LABORATORIO MARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los Días 1 y 2 de cada ciclo.

MODO DE USO

Reconstitución/Preparación para la administración Intravenosa:

BENDAVAR para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión.

Reconstituir asépticamente cada vial de 100 mg de BENDAVAR con 20 ml de sólo agua estéril para inyectables USP y cada vial de 25 mg de BENDAVAR con 5 ml de sólo agua estéril para inyectables USP. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5 mg/ml de Clorhidrato de Bendamustina El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa materia particulada, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (*sobre la base de una concentración de 5 mg/ml*) y transferir inmediatamente a un recipiente para infusión de 500 ml de cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio para inyección al 0,45%. La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusión debe ser de entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua estéril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar materia particulada y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y su recipiente lo permitan.

Eliminar la solución que no se utilice, de acuerdo con los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

Estabilidad de la mezcla:

BENDAVAR no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe ser preparada al momento más próximo cercano a la administración al paciente.

Una vez diluida con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio para inyección al 0,45%, la mezcla final permanece estable durante 24 hs. cuando se

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

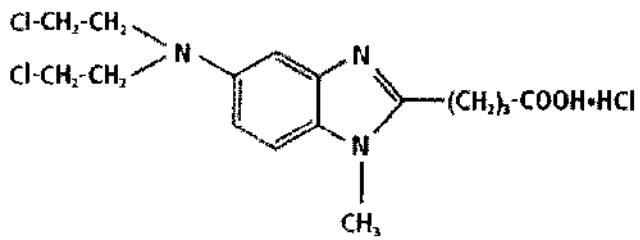
la almacena refrigerada 2-8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30°C) y a luz ambiente. La administración de BENDAVAR se debe completar dentro de este periodo.

DESCRIPCION PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Viales de un solo uso de BENDAVAR para inyección que contienen 25 o 100 mg de Clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

BENDAVAR contiene clorhidrato de Bendamustina, una droga alquilante en el principio activo.

El nombre químico del clorhidrato de Bendamustina es 1 H-benzimidazol-2- ácido butírico, 5-[bis (2-cloroetilo)amino]-1-metil-,monoclorhidrato. Su fórmula molecular empírica es C16H2ICl2N302. HCl, y el peso molecular es 394,7. El clorhidrato de Bendamustina contiene un grupo mecloretamina y un anillo heterocíclico de benzimidazol con un sustituto de ácido butírico y tiene la siguiente fórmula estructural.



BENDAVAR para inyección está diseñado para la infusión intravenosa únicamente después de la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyección USP, para la concentración de 25 mg y con 20 ml de agua estéril para inyección USP; para la concentración de 100 mg, y después de una mayor dilución con cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio para inyectables al 0,45% USP. Se suministra como polvo liofilizado blanco a amarillento estéril en un vial para un solo uso. Cada vial contiene 25 mg de clorhidrato de Bendamustina y 42,5 mg de manitol y 100 mg de clorhidrato de Bendamustina y 170 mg de manitol.

El pH de la solución reconstituida es de 2,5-3,5.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Bendamustina o el manitol. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la Bendamustina o el manitol. (consultar advertencias y precauciones)

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

• Mielosupresión:

Los pacientes que reciben tratamiento con BENDAVAR tienen probabilidades de experimentar mielosupresión.

Infecciones: En los dos estudios sobre NHL, el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4 (consultar tabla4). Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión, uno tuvo septicemia neutropénica, otro hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y el tercero neumonía a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento se debe monitorear atentamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos se monitorearon los recuentos sanguíneos todas las semanas al inicio. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Es posible que los nadires hematológicos requieran una postergación de la dosis si la recuperación hacia los valores recomendados no se ha producido al primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser $\geq 1 \times 10^9$/l, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$/l. (consultar posología y administración).

Se han informado infecciones incluida neumonía y septicemia en pacientes de ensayos clínicos en informes posteriores ala comercialización. Se ha asociado a las infecciones con internación, el shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con BENDAVAR son más propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico si tiene síntomas o signos de infección.

• Reacciones a la infusión y anafilaxia:

Se han producido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen fiebre, prurito, escalofríos y sarpullido). En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorear clínicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los síntomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores no se los expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas, que incluyen la administración de antihistamínicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grado 1 o

LABORATORIO BARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

2 relacionadas con la infusión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interrumpir el tratamiento en caso de pacientes que experimenten reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión.

- Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con BENDAVAR en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisis tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con BENDAVAR y sin intervención podría provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un estado de volumen adecuado y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, en especial de los niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol se ha usado también durante el inicio de la terapia con BENDAVAR pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

- Reacciones cutáneas:

Se han informado una serie de reacciones cutáneas en informes de farmacovigilancia y en ensayos clínicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutáneas toxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró BENDAVAR en combinación con otros agentes cancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con BENDAVAR.

En un estudio de BENDAVAR (90 mg/m^2) en combinación con Rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Jhonson, algunos mortales, cuando se administró BENDAVAR simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromes. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.

Cuando se producen reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad si se continúa el tratamiento. Por lo tanto se debe monitorear atentamente a los pacientes que presenten reacciones cutáneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de BENDAVAR.

- Otras neoplasias malignas:

Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con BENDAVAR, que incluyen síndrome mielodisplásico, tratarnos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.

- Extravasación:

Hay reportes post comercialización de extravasación de Bendamustina que resultaron en

LABORATORIO [illegible]FARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

hospitalización de eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de BENDAVAR.

• Uso durante el embarazo:

BENDAVAR puede producir daño fatal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución del peso fetal (consultar uso en poblaciones específicas).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL (frecuencia ≥ 15%) son pirexia, náuseas y vómitos. (Ver experiencia de estudios clínicos en CLL)

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para NHL (frecuencia ≥ 15%) son náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, pirexia, constipación, anorexia, tos, dolor de cabeza, disminución del peso, disnea, sarpullido y estomatitis. (ver experiencia de estudios clínicos en NHL)

Las anomalías hematológicas más comunes para ambas indicaciones (frecuencia ≥ 15%) son linfopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, y neutropenia.

• Experiencia de estudios clínicos en CLL:

La Tabla 1 incluye las reacciones adversas emergentes del tratamiento independientemente de las causas a las que se las atribuye, que se informaron en un % ≥ 5 de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL.

Tabla 1: Reacciones adversas no hematológicas que se producen en un estudio clínico aleatorio sobre CLL en al menos el 5% de los pacientes.

	Cantidad (%) de pacientes			
	BENDAMUSTINE (N = 153)		**Clorambucilo (N = 143)**	
	Todos los grados	**Grado3 / 4**	**Todos los grados**	**Grado3 / 4**
Número total de pacientes con al menos una reacción adversa	**121 (79)**	**52 (34)**	**96 (67)**	**25 (17)**

LABORATORIO ARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31(20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24(16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales en el sitio administración				
Pirexia	36(24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1(<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10(7)	0	12(8)	0
Infección	9(6)	3(2)	1(<1)	1(<1)
Herpes simplex	5(8)	0	7(5)	0
Investigaciones				
Disminución del peso	11(7)	0	5(3)	0
Trastornos de Metabolismo y nutrición				
Hiperuricemia	11(7)	3(2)	2(1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos y subcutáneo				
Sarpullido	12(8)	4(3)	7(5)	3(2)
Prurito	8(5)	0	2(1)	0

En la Tabla 2, se describen los valores de los análisis de laboratorio de hematología de Grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con Bendamustine. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron Clorambucilo.

LABORATORIO VIRIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

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

Tabla 2: Incidencia de anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Clorambucil en un ensayo clínico aleatorio sobre CLL

	BENDAMUSTINE = 150		Clorambucilo N = 141	
Anomalía de laboratorio	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134(89)	20(13)	115(82)	12 (9)
Disminución de las plaquetas	116(77)	16(11)	110(78)	14(10)
Disminución de leucocitos	92(61)	48(28)	26(18)	4(3)
Disminución de los linfocitos	102(68)	70(47)	27(19)	6(4)
Disminución de los neutrófilos	113(75)	65(43)	86(61)	30(21)

En el estudio clínico aleatorizado sobre CLL, el 34% de los pacientes tenía valores de bilirrubina mas altos, algunos sin presentar aumentos significativos relacionados en los valores de AST y ALT. Se presentó un aumento en la bilirrubina de grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes. Los aumentos de los valores de AST y ALT de grado 3 o 4 se limitaron a 1 y 3% de los pacientes respectivamente. Los pacientes que recibieron tratamiento con BENDAVAR también pueden presentar cambios en sus niveles de creatinina si se detectan anomalías se deben continuar monitoreando estos parámetros a fin de asegurar que no se produzca un deterioro significativo.

- **Experiencia de estudios clínicos en NHL:**

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAVAR en 176 pacientes con NHL de células B inactivo tratados en dos estudios de un solo grupo. La población tenía entre 31 y 84 años, el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución de razas era la siguiente: 89 % de raza blanca, 7% de raza negra, 3 % de raza hispana, 1 % de otra raza y <1% de raza asiática Estos pacientes recibieron BENDAVAR en una dosis de 120 mg/m^2 por vía intravenosa los días 1 y 2 por un máximo de 8 ciclos de 21 días.

En la Tabla 3, se muestran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes con NHL, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (>-30%) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas más comunes no hematológicas de Grado 3 ó 4 (5%) fueron fatiga (11 %), neutropenia febril (6%), y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una de estas fue informada en el 5%.

LABORATORIO MARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas que se produjeron en al menos el 5% de pacientes con NHL tratados con Bendamustine para clase de sistema de órganos y término preferido (N=176)

	Número (%) de pacientes*	
	Todos los grados	**Grados 3 / 4**
Cantidad total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Estreñimiento	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales en el lugar de administración		
Fatiga	101 (57)	19(11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23(13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10(6)	0
Dolor en el sitio de cateter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
Herpes zóster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0

LABORATORIO ARFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Neumonía	14 (8)	9 (5
Neutropenia febril	11 (6)	11(6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11(6)	0
Investigaciones		
Pérdida de peso	31(18)	3(2)
Trastornos en el metabolismo y nutrición		
Anorexia	40(23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22(13)	1 (<1)
Hipopotasiemia	15(9)	9 (5)
Trastornos en el músculo esquelético y tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8(5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareo	25 (14)	0
Disgeusia	13(7)	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23(13)	0
Ansiedad	14(8)	1 (<1)
Depresión	10(6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28(16)	3(2)
Dolor Faringolaríngeo	14(8)	1 (<1)
Dificultad respiratoria	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4, se describen las toxicidades hematológicas, sobre la base de los valores de laboratorio y de grado CTC, en pacientes con NHL que recibieron tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados. Los valores químicos de laboratorio que se presentaron como nuevos o que empeoraron con respecto a los valores iniciales y se observaron en >1% de los pacientes en grado 3 o 4, en pacientes con NHL que recibieron tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados fueron hiperglucemia (3%), aumento de la creatinina (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4: **Incidencia de las Anomalías hematológicas de Laboratorio en pacientes que recibieron BENDAMUSTINE en los estudios de la NHL.**

Hematología variable	**Porcentaje de pacientes**	
	Todos los Grados	**Grados 3/4**
Disminución de los linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de la hemoglobina	88	11
Disminución de los neutrófilos	86	60
Disminución de las plaquetas	86	25

En ambos estudios se informaron reacciones adversas serias, independientemente de causalidad en el 37% de los pacientes que recibieron BENDAVAR. Las reacciones adversas más comunes que se observaron en el 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas serias informadas en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas serias relacionadas con la droga informada en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infecciones, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones relacionadas con infusión. Las reacciones que se observaron con menor frecuencia, pero estuvieron posiblemente relacionadas con el tratamiento con BENDAVAR fueron, hemólisis, disgeusia/trastornos del gusto, neumonía atípica, septicemia, herpes zóster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

LABORATORIO VANFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 1074
DIRECTORA TÉCNICA

- **Experiencia posterior a la comercialización:**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BENDAVAR posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de un tamaño no determinado, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia ni establecer la relación causal a la exposición a la droga como ser anafilaxia y reacción en el sitio de inyección o infusión, que incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón. Se han observado reacciones cutáneas que incluyen SJS y TEN cuando se administra BENDAVAR simultáneamente con allopurinol y otros medicamentos que provoquen estos síndromes. (consultar advertencias y precauciones)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre las interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre BENDAVAR y otras drogas.

Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y Ndesmetil-Bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (p. ej., omeprazol, el tabaquismo) tienen la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se debe considerar el uso de tratamientos alternativos si se requiere el uso de tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

No se ha evaluado por completo la función de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina. Los datos de estudios in vitro sugieren que la proteína de resistencia al cáncer de mama P-glicoproteína (BCRP, por sus siglas en inglés), y/o otros transportadores de eflujo pueden participar en el transporte de Bendamustina. Sobre la base de los datos in vitro, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo a través de las isoenzimas CIP humanas CYPIA2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo (consultar advertencias y precauciones): Bendamustina puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

intraperitoneales de Bendamustina de 210 mg/m^2 (70 mg/kg) en ratones durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales *(exencefalia, labio leporino, costilla accesoria y malformaciones espinales)* y una disminución del peso fetal. Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis más bajas. La administración de dosis intraperitoneales repetidas en ratones en los días de gestación 7-11 dio como resultado un aumento de la resorción de 75 mg/m^2 (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m^2 (37,5 mg/kg) similares a los observados después de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de Bendamustina de 120 mg/m^2 (20 mg/kg) en ratas, administrada los días de gestación 4, 7, 9, 11 ó 13 produjo mortalidad embrionaria y fetal, según lo indican el aumento de resorción y una disminución de la cantidad de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas (*efecto en la cola, cabeza y exomfalos*) e internas (*hidronefrosis e hidrocefalia*) en las ratas a las que se les administraron dosis. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con esta droga, se debe informar a la paciente acerca de los posibles peligros que implica para el feto.

Mujeres en período de lactancia: Se desconoce si la droga se transmite a través de la leche materna. Dado que muchas drogas se transmiten a través de la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes y a la tumorigenicidad demostrada en relación con la Bendamustina en estudios en animales, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: Aún no se ha establecido seguridad y eficacia del tratamiento con Bendamustina en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: En estudios sobre CLL y NHL, no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (65 años) y los pacientes más jóvenes.

Disfunción renal: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción renal en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustina en pacientes con CrCL <40 ml/min.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Disfunción hepática: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar BENDAVAR con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar BENDAVAR en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 X ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total>3 X ULN)

Efecto del sexo: No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los sexos en la incidencia general de las reacciones adversas en los estudios sobre CLL o NHL.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La Bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilos electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con regiones nucleofílicas ricas en electrones, que dan como resultado reticulaciones en la cadena del ADN La unión bifuncional covalente puede producir la muerte celular a través de varias vías. La Bendamustina es activa contra las células latentes y las células que se dividen. Aún se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Bendamustina.

Farmacocinética

Absorción

Luego de una dosis IV única de clorhidrato de Bendamustina, la $C_{max.}$ generalmente se produce al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

Distribución

In vitro, la unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas de suero humano oscila entre el 94 y 96% y es independiente de la concentración de 1 a 50 µg/ml. Los datos sugieren que no es probable que la Bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre de seres humanos osciló entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100 µg/ml, lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos de seres humanos. En seres humanos, el volumen medio de distribución en estado estable es de aproximadamente 25 Litros.

LABORATORIO ARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

Metabolismo

Los datos in vitro indican que la Bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. In vitro, los estudios indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través del CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 las del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

Los estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que la Bendamustina no inhibe el CYP1A2, 2C9/10, 2D6. 2E1, o 3A4/5. La Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

No se han llevado a cabo estudios de balance de materia. Los estudios preclínicos de Bendamustina radiomarcada indicaron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó en las excreciones, principalmente en las heces.

El clearance de Bendamustina en seres humanos es de aproximadamente 700 ml/minuto. Después de una única dosis de 120 mg/m^2 de Bendamustina IV en un lapso de 1 hora, la $t_{1/2}$ intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la $t_{1/2}$ M3 y M4 son aproximadamente a las 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se prevé escasa o ninguna acumulación en plasma para la Bendamustina administrada los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Disfunción renal

En un análisis de farmacocinética de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m^2, no se observó ningún efecto significativo de disfunción renal (CrCL de 40 a 80 mL/min, N=31) en la farmacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes con un CrCL < 40 mL/min.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La Bendamustina no debe usarse en pacientes con un CrCL <40 mL/min.

Disfunción hepática

LABORATORIO VANIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m^2 no se observó ningún efecto significativo de disfunción hepática leve (bilirrubina total ≤ ULN, AST ≥ULN a 2,5 x ULN y/o ALP ≥ ULN a 5,0 x ULN, N=26) en la farmacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. La Bendamustina no debe usarse en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 x ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total > 3 X ULN).

Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición a la Bendamustina (según la medición de la AUC y C_{max} en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C_{max}) no fue significativamente distinta entre pacientes menores de 65 años, ni en pacientes de 65 años o más.

Efecto del sexo

La farmacocinética de Bendamustina fue similar en los pacientes de sexo masculino y femenino

Farmacocinética/Farmacodinámica

Sobre la base de datos de análisis de Farmacocinética/farmacodinámica de datos de pacientes con NHL se observó una correlación entre las nauseas y la concentración máxima de Bendamustina.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m2/día intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m^2/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m^2/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días, indujo carcinomas mamarios y

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

adenomas pulmonares.

La Bendamustina es mutágeno y clastógeno. En una prueba de reversibilidad de mutación bacteriana (prueba de Ames), se demostró que la Bendamustina aumentó la frecuencia de reversibilidad en ausencia y presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos de seres humanos in vitro, y en células de médula ósea de rata in vivo (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) a 37,5 mg/m^2, la dosis más baja evaluada.

Se han informado deficiencia en la espermatogenia, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes de sexo masculino que recibieron tratamiento con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunos casos, la espermatogenia puede presentarse nuevamente en pacientes en remisión, pero esto puede suceder únicamente varios años después la interrupción de la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes acerca del posible riesgo que esta droga representa para su capacidad para la reproducción.

SOBREDOSIFICACION

La dosis letal intravenosa LD_{50} de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m^2 en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria. En toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m^2 Tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo OT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente), y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloqueo del fasciculo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en todos los pacientes.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de BENDAVAR. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales que incluyan el monitoreo de los parámetros hematológicos y ECG.

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

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Manipulación y eliminación seguras

Al igual que con otros agentes anticancerígenos posiblemente tóxicos, se debe tener cuidado con la manipulación y preparación de soluciones a partir de BENDAVAR. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de ruptura del vial o de otro derrame accidental.

Si una solución de BENDAVAR entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón. Si BENDAVAR entra en contacto con las membranas mucosas, se debe enjuagar bien con agua.

Se deben tener en cuenta procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de las drogas anticancerígenas.

Presentación

BENDAVAR (clorhidrato de Bendamustina) para inyección en polvo liofilizado se suministra en de viales de color ámbar de un solo uso que contienen 25 o 100 mg de clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades para la venta a público.

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalario.

Almacenamiento

BENDAVAR deberá mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados conservados en su envase original al abrigo de la luz.

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

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

LABORATORIO VIRIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA

3987

Elaborado en:

Nazarre 3446 – C.A.B.A

Laboratorio VARIFARMA S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Liliana Beatriz Aznar
Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado nro. 56.330

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. LILIANA B. AZNAR
MAT. 10744
DIRECTORA TECNICA