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

DISPOSICIÓN Nº 4039

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012201-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

DISPOSICIÓN N° 4039

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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.

Por ello,

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

DISPOSICIÓN N° 4039

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 MEXED y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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

DISPOSICIÓN N° 4039

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

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:1-0047-0000-012201-11-3

DISPOSICIÓN Nº: 4039

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: 4039

Nombre comercial: MEXED

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE Nº 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MEXED 25.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO - HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES

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

SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III DE DURIE- SALMON) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMINA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EL LIOFILIZADO EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ; hasta: 30°C.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MEXED 100.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO - HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III DE DURIE- SALMON) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMINA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

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

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EL LIOFILIZADO EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 4039

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 4039

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

4039

Proyecto de rótulo y etiquetas

Industria Argentina Contenido: 1 frasco-ampolla

MEXED 25

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

N° de lote – Fecha de vencimiento

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42,5 mg

Posología y modo de empleo: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 -30°C, protegido de la luz.

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

Dirección técnica: Gabriel Saez, Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en.....

NOTA: Este texto se repite en los envases con 3,5 y 10 frascos-ampolla. En cuanto a los envases con 50 y 100 frascos-ampolla llevarán además la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.119
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

4039

Proyecto de rótulo y etiquetas

Industria Argentina Contenido: 1 frasco-ampolla

MEXED 100

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

Posología y modo de empleo: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 -30°C, protegido de la luz.

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

Dirección técnica: Gabriel Saez, Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar)

Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en .....

NOTA: Este texto se repite en los envases con 3,5 y 10 frascos-ampolla. En cuanto a los envases con 50 y 100 frascos-ampolla llevarán además la leyenda "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 17818
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

MEXED 25 - 100

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg

Inyectable liofilizado para infusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada frasco ampolla **MEXED 25** contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42,5 mg

Cada frasco ampolla **MEXED 100** contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Código ATC L01AA09.

INDICACIONES

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

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

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

MONICA SUSANA QUALDI
APODERADA

GABRIEL IBAÑEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. I.A.

ANMAT FOLIO 272

ACCION FARMACOLÓGICA

Bendamustina es un fármaco anticancerígeno químicamente relacionado con los agentes alquilantes, pero que incorpora un anillo benzimidazólico que le otorga a la molécula propiedades como análogo de las purinas. Se caracteriza por una actividad bifuncional, aunque su mecanismo preciso de acción persiste desconocido.

Se relaciona químicamente con los agentes alquilantes ciclofosfamida y clorambucilo. La singularidad es que incorpora un anillo benzimidazólico que confiere a la molécula propiedades como análogo de las purinas.

Bendamustina se caracteriza por una actividad bifuncional. Induce a la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53 con un efecto dañino para el ADN más pronunciado y de mayor duración comparado con otros agentes alquilantes. Además promueve a "la catástrofe mitótica" (alteración de la división celular) mediante la baja regulación de los puntos de control mitóticos, ofreciendo potencialmente la razón de su actividad antitumoral en pacientes resistentes y recurrentes a la quimioterapia. Bendamustina es activa contra células en división y en estado quiescente.

Farmacocinética

Distribución

La semivida de eliminación t1/2ß de bendamustina en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión I.V. de 120 mg/m^2 de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

Después de 30 minutos de perfusión I.V. el volumen de distribución central fue de 19,3 litros. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus I.V. fue de 15,8 a 20,5 litros. Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Metabolismo

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxibendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15316
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.G.I.I.A.

interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutation. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

La media total de clearance total en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión I.V. de 120 mg/m2 de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxibendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares [conjugados].

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: perfusión intravenosa

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.118
MIGRAMULLER ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.m.

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

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

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

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica.

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

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab.

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

Mieloma múltiple

Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m^2 de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m^2 de superficie corporal, por vía I.V. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas.

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

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

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

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

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SANCHEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12818
MICROBIULIS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Niños y adolescentes

No hay experiencia en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

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

Reconstitución - Preparación para la administración intravenosa

Al manipular se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (hay que llevar guantes y ropa protectora). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica. Si es posible, se recomienda trabajar en mesas de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina absorbente desechable, impermeable a los líquidos.

Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos.

1. Reconstitución

- Reconstituir asépticamente cada frasco ampolla de la siguiente manera:

BENDAMUSTINA INYECTABLE LIOFILIZADO 25 mg: Agregar 5 ml de agua para inyección (estéril, apirógena)

BENDAMUSTINA INYECTABLE LIOFILIZADO 100 mg: Agregar 20 ml de agua para inyección (estéril, apirógena)

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 14918
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

- Agitar bien para obtener una solución clara, incolora o ligeramente amarilla, con una concentración de bendamustina clorhidrato de 5 mg/ml. El polvo liofilizado deberá disolverse completamente en 5 minutos. Si se observan partículas extrañas, o coloración intensa, el producto no deberá usarse.

Los viales son para un solo uso.

2. Dilución

Diluir inmediatamente la dosis total recomendada en solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección en un volumen final de 500 ml aproximadamente.

3. Administración

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse según normas preestablecidas para los productos oncológicos.

Estabilidad de la solución

El producto no contiene conservadores antimicrobianos. La solución deberá ser preparada lo más cerca posible del momento de la administración. Una vez diluida en cloruro de sodio al 0,9 %, será administrada al paciente en forma inmediata, aunque se la considera estable durante 24 horas conservada bajo refrigeración (2°C - 8°C) o durante 3 horas a temperatura ambiente (15°C - 30°C).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Durante el periodo de lactancia.

Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

Ictericia.

Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/µl o de la de plaquetas < 75.000/µl).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13019
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.L.L.A.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

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

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En raras ocasiones la infección ha estado relacionada con una hospitalización, un shock séptico o la muerte. Los pacientes que presentan neutropenia o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina son más susceptibles a las infecciones. A los pacientes que presenten mielosupresión después del tratamiento con bendamustina se les aconsejará que se pongan en contacto con su médico si presentan síntomas o signos de infección, como fiebre o síntomas respiratorios.

Reacciones cutáneas

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Algunos acontecimientos se produjeron al combinar bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entra las reacciones cutáneas graves y bendamustina se suspenderá el tratamiento.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 19913
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.D.L.I.A.

Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

Náuseas, vómitos

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

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes en ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración y si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener una volemia adecuada y vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico. Se puede considerar la posibilidad de utilizar alopurinol en las dos primeras semanas de tratamiento, pero no es necesario hacerlo sistemáticamente. Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL JAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13818
MIONCÉULES ARGENTINA
S.A. de S.I.I.L.A.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Anticoncepción

Bendamustina es teratogénica y mutagénica.

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

Extravasación

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 13016
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.L.A.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero apreciadas en animales con exposiciones a niveles similares a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.

En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina es embriotóxica y teratógena. Bendamustina induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina ha sido cancerígena

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con bendamustina. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

DANIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12718
MIONETA ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos con bendamustina clorhidrato en ensayos clínicos.

Clasificación de sistema u órgano	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)**	**Poco Frecuentes (≥ 1/1000 < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10000 < 1/1000)**	**Muy raras (<1/10000**
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar			Sepsis	Neumonía atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral			
Trastornos de la sangre y del sist. linfático	Leucopenia sin especificar, Trombocitopenia	Hemorragia, Anemia, Neutropenia			Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia afonía	Disgeusia Parestesias, Neuropatía sensitiva periférica, Síndrome anticolinérgico, Trastornos neurológicos, Ataxia, Encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, Angina de	Derrame pericárdico		Taquicardia, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14818
MIONDRULER ARGENTINA
S.A. de S. G.I.A.

		pecho, Arritmia			
Trastornos vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Diarrea, Estreñimiento, Estomatitis			Esofagitis hemorragica, Hemorragia digestiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, Trastornos cutáneos sin especificar		Eritema, Dermatitis, Prurito, Erupción maculopapilosa, Hiperhidrosis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas, Fatiga, Pirexia	Dolor, Escalofríos, Deshidratación Anorexia			Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, Aumento de la creatinina y de la urea	Elevación de: la ALT, de la AST, de la fosfatasa alcalina y de la bilirubina. Hipopotasemia			

SOBREDOSIS

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

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL BAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 18818
MIPOSALUD ARGENTINA
S.A. de S.C.D.I.A.

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

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

Bendamustina y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

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

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

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, protegido de la luz.

Presentación:

MEXED 25 – MEXED 100

Envases con: 1, 3, 5 y 10 Frascos ampolla.

Envases con 50 y 100 frascos ampolla de uso hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

BIOQUÍMICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13616
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.G.L.A.

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión: .../.../...

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12818
MICROSULES ARGENTINA
S.A. I.C.I.I.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012201-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4039, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MEXED

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE Nº 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MEXED 25.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA

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

LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO - HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III DE DURIE- SALMON) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMINA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO

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

AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EL LIOFILIZADO EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: MEXED 100.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO - HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III DE DURIE- SALMON) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMINA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I, CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 3, 5, 10, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EL LIOFILIZADO EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado Nº 56777, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4039

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