



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

4330

BUENOS AIRES, 04 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004384-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BENTAMAN 25 - 100 / BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.692.

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.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 4330

Que a fojas 290 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BENTAMAN 25 - 100 / BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 56.692 y Disposición Nº 2814/12, propiedad de la firma LABORATORIO DOSA S.A., cuyos textos constan de fojas 215 a 218, 249 a 252 y 283 a 286, para los rótulos y de fojas 184 a 214, 219 a 248 y 253 a 282, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 56.692 los rótulos autorizados por las fojas 215 a 218 y los prospectos autorizados por las fojas 184 a 214, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **4330**

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 56.692 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004384-13-0

DISPOSICIÓN Nº **4330**

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 N° **4330** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.692 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2814/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000851-11-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3987/12.-	Rótulos de fs. 215 a 218, 249 a 252 y 283 a 286, corresponde desglosar de fs. 215 a 218. Prospectos de fs. 184 a 214, 219 a 248 y 253 a 282, corresponde desglosar de fs. 184 a 214.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 DOSA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.692 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **04 JUL 2013**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004384-13-0

DISPOSICIÓN N°

4330

js

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

9

d

733 0



PROYECTO DE PROSPECTO

BENTAMAN 25
BENDAMUSTINA HCl 25mg
BENTAMAN 100
BENDAMUSTINA HCl 100mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

INFORMACIÓN PARA EL CLIENTE

Reacciones Alérgicas (Hipersensibilidad): Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de experimentar reacciones alérgicas severas o leves, e inmediatamente informar sobre: erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o después de la perfusión.

Mielosupresión: Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de que BENTAMAN cause un descenso de glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Necesitarán un control frecuente de estos parámetros. Deberán reportar la dificultad para respirar, fatiga significativa, hemorragia, fiebre y otros signos de infección.

Embarazo y Lactancia: BENTAMAN puede causar daño al feto. Se deberá notificar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y por tres meses posteriores a haber finalizado la terapia con BENTAMAN. Los hombres que reciban BENTAMAN deberán utilizar anticonceptivos confiables durante el mismo período. Notificar a los pacientes que den aviso de embarazo de forma inmediata. Notificarlos también para que eviten la lactancia durante el tratamiento con BENTAMAN

Fatiga: Notificar a los pacientes que BENTAMAN puede causar cansancio y evitar manejar cualquier tipo de vehículo o maquinaria si experimenta este efecto secundario.

Náuseas y Vómitos: Notificar a los pacientes que BENTAMAN puede provocar náuseas y vómitos. Los pacientes deben reportar las náuseas y vómitos de manera que se le pueda suministrar el tratamiento sintomático.

Laboratorio ~~INDSA S.A.~~
~~Maria Cecilia Perzo~~
~~Dirección Técnica~~

2

330



Diarrea: Notificar a los pacientes que BENTAMAN puede provocar diarrea.

Los pacientes debe reportar la presencia de diarrea al médico para que se le suministre el tratamiento sintomático.

Erupción cutánea: Notificar a los pacientes que pueden experimentar una erupción cutánea o picazón durante el tratamiento con BENTAMAN. Estos deberán reportar de inmediato al médico, en caso de aparición de erupción cutánea severa o hinchazón.

Fórmula Cual-Cuantitativa

Cada frasco ampolla de BENTAMAN 25, contiene:

Bendamustina HCl	25,0 mg
Manitol	42,5mg

Cada frasco ampolla de BENTAMAN 100, contiene

Bendamustina HCl	100,0 mg
Manitol	170mg

INDICACIONES Y USO

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

BENTAMAN está indicada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica. No se ha podido establecer la eficacia de terapias primarias además del clorambucil.

Linfoma No Hodgkin (LNH)

BENTAMAN Inyectable Liofilizado está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin de células B indolente, que ha avanzado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o un régimen con rituximab.

Primera Línea de Mieloma Múltiple (Estadio II con progresión o estadio III)

BENTAMAN en combinación con prednisona, en pacientes con mayores a 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento

Laboratorio ROSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica, M.Sc. en G. 153
Directora Técnica

d.

4330



del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomid.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis para LLC

Dosis Recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos.

Dosis para LNH

Dosis Recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta un máximo de 8 ciclos.

Dosis Mieloma Múltiple.

Dosis Recomendada:

La dosis recomendada es de 120 – 150 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; 60mg/m² de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas.

La administración de BENTAMAN deberá ser retrasada en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica \geq Grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica haya recuperado \leq Grado 1 y/o los hemogramas hayan mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$] se puede retomar la toma de BENTAMAN, según lo indique el médico interviniente.

Además, se podrá garantizar la reducción de dosis. [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para una toxicidad de Grado 3 o superior, reducir la dosis a 50 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o mayor se repite, reducir la dosis a 25 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para una toxicidad de

Laboratorio EGSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Perzo
Especialista en Hematología
DIRECCIÓN MÉDICA

4330



Grado 3 o superior clínicamente importante, reducir la dosis a 50 mg/m² los Días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento de dosis en los ciclos posteriores quedará a criterio del médico interviniente.

Función hepática reducida:

En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere en pacientes con daño leve de la función hepática (bilirrubina sérica < 1,2mg/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 > 3,0mg/dl), no existen datos.

Función renal dañada:

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

Pacientes pediátricos:

No hay experiencia del uso de Bendamustina en niños y jóvenes

Pacientes ancianos

No hay indicios que en pacientes mayores se requieran adaptaciones de las dosis.

Reconstitución / Preparación para la Administración Intravenosa

Reconstituya asépticamente cada frasco de BENTAMAN, de la siguiente forma

BENTAMAN 25: Agregar 5 ml de Agua Estéril para Inyección,

BENTAMAN 100: Agregar 20 ml de Agua Estéril para Inyección.

Agitar vigorosamente para obtener una solución clara, incolora, casi de un amarillo pálido con una concentración de bendamustina HCl de 5 mg/ml. El polvo liofilizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. En caso de observarse materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.

Lab. ~~DESA~~ DESA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1999

17330



Retirar asépticamente el volumen necesitado para la dosis requerida (sobre la base de una concentración 5 mg/mL) y transferirlo rápidamente a una bolsa de infusión de 500 mL de una Inyección de Cloruro de Sodio de 0,9%. La Inyección de Cloruro de Sodio de 0,9 podría reemplazarse por una bolsa de infusión de 500 ml de Dextrosa 2,5% / Inyección de Cloruro de Sodio de 0,45%.

La concentración final resultante de bendamustina HCl en la bolsa de infusión debe ser dentro de 0,2 a 0,6 mg/mL. La solución reconstituida será transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferirlo, mezclar muy bien los contenidos de la bolsa de infusión. El aditivo debe ser claro, incoloro, una solución casi amarilla.

Utilice Agua Estéril para Inyección, para la reconstitución y luego use una Inyección de Cloruro de Sodio de 0,9% o de 0,45 % / Dextrosa 2,5%, para la dilución, tal como se explicó anteriormente.

Ningún otro diluyente demostró ser compatible.

Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para evitar la presencia de materias particuladas y la decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. De conformidad con los procedimientos institucionales para antineoplásicos, cualquier solución que no haya sido utilizada deberá eliminarse.

Estabilidad de aditivos

Bentaman no contiene conservantes antimicrobianos. El aditivo deberá estar preparado lo más cerca posible al momento de la administración al paciente.

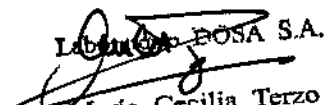
Una vez diluido con una Inyección de Cloruro de Sodio ya sea de 0,9% o de 0,45%/ Dextrosa 2,5%, el aditivo final se mantendrá estable durante unas 24 horas si se guarda en un lugar refrigerado (2-8°C) o durante unas 3 horas si se guarda a temperatura y a luz ambiente (15-30°C).

La administración de Bentaman deberá completarse dentro de este período.

CONTRAINDICACIONES

Bentaman está contraindicado en pacientes que tengan una conocida hipersensibilidad (por ej. reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la bendamustina o manitol. [Ver Advertencias y Precauciones].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES


L. BOSSA S.A.
Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica S.A. 1987
D. Terzo

1

4330



Mielosupresión

Es muy probable que los pacientes tratados con Bendamustina experimenten mielosupresión. En los dos estudios de LNH, el 98% de los pacientes presentaron mielosupresión de Grado 3-4 (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) fallecieron como consecuencia de las reacciones adversas de mielosupresión, cada uno de sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3 y neumonía a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, controle detenidamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos, los hemogramas fueron controlados al inicio de todas las semanas.

Los nadires hematológicos fueron observados principalmente en la tercera semana de terapia. Antes del comienzo del próximo ciclo de terapia, el ANC deberá ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el hemograma deberá ser $\geq 75 \times 10^9/L$ [Ver Dosis y Administración].

Infecciones

Las infecciones, entre ellas la neumonía y la sepsis, se han manifestado tanto en Pacientes parte de ensayos clínicos como en los informes de post comercialización. La infección ha sido asociada con la internación, el shock séptico y la muerte. Los pacientes que sufren de mielosupresión que siguen el tratamiento con Bendamustina son más propensos a las infecciones. Se les recomienda a estos pacientes contactarse con un médico si tienen síntomas o signos de infección. .

Perfusiones con reacción y anafilaxia

Las perfusiones con reacción a Bendamustina se han manifestado comúnmente en los ensayos clínicos. Los síntomas incluyen: fiebre, escalofrío, prurito y erupción cutánea. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, en especial a partir del segundo ciclo de la terapia. Contrólole clínicamente e interrumpa la droga en caso de reacciones severas. Los pacientes deben exponer la presencia de síntomas que indiquen reacciones a la perfusión después del primer ciclo de la terapia. A los pacientes que experimenten reacciones alérgicas de Grado 3 o más grave no se les volverá a administrar el tratamiento. En los ciclos posteriores se deben tener en cuenta medidas que prevengan las reacciones severas, entre las que se incluyen antihistamínicos,

Lab. ~~INDIA~~ ROSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
DIRECCIÓN TÉCNICA

antipiréticos y corticoesteroides en los pacientes que previamente hayan experimentado perfusiones con reacción de Grado 1 o 2.

Deberá considerarse la interrupción del medicamento en pacientes que experimenten perfusiones con reacción de Grado 3 o 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina se ha reportado en pacientes incluidos en ensayos clínicos y en informes de post comercialización. El comienzo tiende a manifestarse dentro del primer ciclo de tratamiento de Bendamustina y, sin intervención, puede llevar a una deficiencia renal aguda e incluso puede provocar la muerte. Entre las medidas preventivas se incluyen: Mantener un estado de volumen adecuado, un control cuidadoso del análisis bioquímico de sangre, en especial los niveles de potasio y de ácido úrico. El Allopurinol también se ha utilizado durante el comienzo de la terapia con Bendamustina.

Sin embargo, podría existir un riesgo importante de toxicidad de piel cuando se administra BENTAMAN en forma concomitante con Allopurinol [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Reacciones en la piel

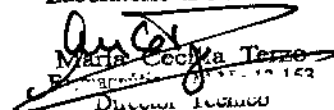
Tanto en los ensayos clínicos como en los informes post comercialización se han manifestado una gran cantidad de reacciones en la piel, entre las que se incluyen: erupciones, reacciones tóxicas de la piel y exantema. Se sucedieron una serie de hechos cuando se administró Bendamustina en combinación con otros agentes antineoplásicos por lo que la relación precisa con Bendamustina es incierta. En un estudio de Bendamustina (90 mg/m²) combinado con rituximab se manifestó un caso de necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Se ha informado TEN para la rituximab (ver prospecto de rituximab). No se puede determinar la relación con Bendamustina.

Cuando ocurren reacciones de la piel, pueden ser progresivas y llegan a ser más graves con tratamiento adicional. Si las reacciones de la piel son graves o progresivas, se debe interrumpir o abandonar el consumo de Bendamustina.

Otros tipos de tumores malignos

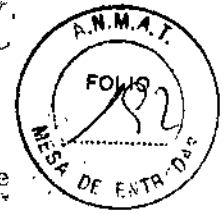
Hay informes de tumores malignos que se han desarrollado en pacientes que fueron

Laboratorio EOSA S.A.


María Cecilia Terno
DIRECCIÓN TÉCNICA

2

4331



tratados con Bendamustina, entre ellos el síndrome mielodisplásico, el síndrome mieloproliferativo, la leucemia mieloide aguda y el carcinoma bronquial. No se ha determinado la asociación con la terapia de Bendamustina.

Extravasación

No existen informes post-comercialización de extravasación de bendamustina, que pueda resultar en hospitalización debido a eritema, hinchazón de tamaño significativo y dolor. Se deberían tomar precauciones para evitar la extravasación, incluyendo monitoreo del punto donde se aplican perfusiones intravenosas por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección, necrosis durante y posteriormente a la administración de Bendamustina

Uso durante el embarazo

Bendamustina puede causar daño al feto cuando se lo suministra a una embarazada.

Las dosis intraperitoneales de bendamustina en lauchas y ratas, administradas durante la organogénesis causaron un aumento de reabsorción, malformaciones óseas y viscerales y un descenso del peso del cuerpo fetal. [Ver Uso en poblaciones específicas].

Las mujeres embarazadas no deben someterse al tratamiento con Bendamustina.

REACCIONES ADVERSAS

La información que se detalla a continuación refleja la exposición a Bendamustina en 349 pacientes, que participaron en un estudio controlado activo (N=153) para el tratamiento de LLC y dos estudios de grupo único (N=176) para el tratamiento de LNH de células B indolente. Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo una gran cantidad de condiciones variables, los índices de las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos de una droga, no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos de otra droga y pueden no reflejar los índices observados en la práctica

Las siguientes reacciones adversas severas han sido asociadas a Bendamustina en Ensayos Clínicos, y son tratadas con mayor profundidad en otras secciones.

- Mielosupresión. [Ver Advertencias y Precauciones].
- Infecciones [Ver Advertencias y Precauciones].

Labofarm DUSA S.A.
María Cecilia Terzo
Fotografía: 1571 10 152
Dirección Técnica

d

1330



- Perfusión con reacción y anafilaxia [Ver Advertencias y Precauciones].
- Síndrome de Lisis Tumoral [Ver Advertencias y Precauciones].
- Reacciones en la Piel [Ver Advertencias y Precauciones].
- Otros Tumores Malignos [Ver Advertencias y Precauciones].

Experiencia de ensayos clínicos en LLC

La información detallada a continuación refleja la exposición a Bendamustina en 153 pacientes. Bendamustina fue estudiada en un estudio controlado activo. La población tenía entre 45 y 77 años, el 63% era masculino, el 100% era de raza blanca y no se habían sometido anteriormente al tratamiento de LLC. Todos los pacientes comenzaron el estudio con una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días. Las reacciones adversas fueron informadas de conformidad con el NCI CTC v 2.0. En los ensayos clínicos aleatorizados de LLC, las reacciones adversas no hematológicas (de ningún grado) en el grupo Bendamustina que ocurrió con una frecuencia mayor al 15% eran fiebre (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%). Otras reacciones adversas que se observan con frecuencia en uno o en más estudios incluyen astenia, fatiga, malestar y debilidad; boca seca, somnolencia, tos, constipación, dolor de cabeza, inflamación de las mucosas y estomatitis. Se ha informado el agravamiento de la hipertensión, en 4 pacientes tratados con Bendamustina en un ensayo clínico de LLC aleatorizado y ninguno fue administrado clorambucil.

A tres de estas cuatro reacciones adversas se las describió como una crisis hipertensiva, que fueron resueltas mediante el suministro de medicamentos orales. Las reacciones adversas más frecuentes que llevan al abandono del estudio para los pacientes que reciben Bendamustina fueron: hipersensibilidad (2%) y fiebre (1%). La tabla 1 contiene las reacciones adversas que surgen como consecuencia del tratamiento, sin tener en cuenta la atribución, que fueron informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento en el ensayo clínico aleatorizado de LLC.

~~Laboratorio POSA S.A.~~
[Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Dirección Técnico

2

330



Número (%) de pacientes				
		BENDAMUSTINA		CLORANBUCIL
		(N=153)		(N=143)
Grupos Sistémicos Término Preferido	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado %
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52(34)	96(67)	25(17)
Trastornos Gastrointestinales				
Nauseas	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 y reacciones en el lugar de la administración				
Fiebre	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2(1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Resfrío	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del Sistema Inmune				
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 simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Descenso de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Metabolismo y desórdenes				

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1983

2



alimenticios				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de prueba de laboratorio de hematología de Grados 3 y 4 del grupo de Tratamientos en un ensayo clínico de LLC aleatorizado están detallados en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresivos observados en pacientes tratados con Bendamustina. Las transfusiones de glóbulos rojos fueron administradas al 20% de los pacientes que reciben Bendamustina en comparación con el 6% de los que reciben clorambucil.

Tabla 2: Incidencia de anomalías de laboratorio hematológicas en pacientes tratados con Bendamustina o clorambucil en el ensayo clínico aleatorizado de LLC

Anomalías de Laboratorio	Bendamustina N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n (%)	Grados 3 / 4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grados 3 / 4 n (%)
Disminución de Hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de Plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)

Laboratorio EUSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Directora Técnica

Leucocitos				
Disminución de Linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de Neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo clínico aleatorizado de LLC, el 34% de los pacientes experimentaron aumentos de la bilirrubina, algunos sin un aumento significativo asociado a AST y ALT. La bilirrubina elevada de Grado 3 o 4 se manifestó en el 3% de los pacientes. Los aumentos de AST y ALT de Grado 3 o 4 se limitaron al 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con Bendamustina también pueden sufrir cambios en sus niveles de creatinina. En caso de detectarse anomalías, se deberá continuar con el control de estos parámetros para asegurar que no ocurra un deterioro importante.

Experiencia de ensayos clínicos en LNH

La información detallada a continuación refleja la exposición a Bendamustina en 176 pacientes con LNH de células B indolente, tratados en dos grupos únicos. La población tenía entre 31 y 84 años, el 60% era masculino y el 40% femenino. La distribución racial era 89% Blanca, 7% Negra, 3% Hispánica, 1% otra y el <1% Asiática. Estos pacientes recibieron una dosis de Bendamustina por vía intravenosa de 120 mg/ m² los Días 1 y 2 hasta un máximo de 8 ciclos de 21 días. Las reacciones adversas manifestadas en al menos el 5% de los pacientes con LNH, sin tener en cuenta la gravedad, se muestran en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron: náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y fiebre (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de Grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron: fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una presente en el 5% de los pacientes.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas presentes en al menos el 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina por el grupo sistémico y término preferido (N=176)

Laboratorio LUNA S.A.

 María Cecilia Terzo

 Dirección Técnica

4330



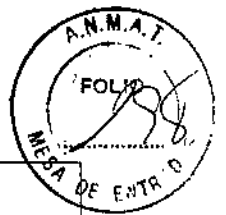
Grupo Sistémico Término Preferido	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/ 4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	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 de la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor Abdominal Superior	8 (5)	0
Distensión Abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración		

Laboratorio EUSA S.A.

[Signature]
 María Cecilia Tenzo
 Directora Técnica

2

4330



Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	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 lugar de la perfusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el lugar del catéter	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
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
Investigaciones		
Descenso de peso	31 (18)	3 (2)
Metabolismo y desórdenes alimenticios		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución de apetito	22 (13)	1 (<1)

Laboratorio ~~INTEBA S.A.~~

Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica, B.S. 10 152
 Director Técnico

L

7330



Linfocitos		
Disminución de Leucocitos	94	56
Disminución de Hemoglobina	88	11
Disminución de Neutrófilos	86	60
Disminución de Plaquetas	86	25

En ambos estudios, el 37% de los pacientes que reciben Bendamustina sufrieron reacciones adversas severas, sin tener en cuenta la causalidad. Las reacciones adversas severas más comunes presentes en $\geq 5\%$ de los pacientes eran neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas severas importantes presentes en los ensayos clínicos y/o en la experiencia poscomercialización eran: insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, hipersensibilidad, reacciones de la piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Mieloma Múltiple

(Ver Estudios Clínicos)

Las reacciones adversas severas relacionadas con las drogas de los ensayos clínicos incluyeron: mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones de infusión. [Ver *Advertencias y Precauciones*]. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero que posiblemente estén relacionadas con el tratamiento de Bendamustina fueron: hemólisis, disgeusia /desorden gustativo, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de piel.

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas que se detallan a continuación fueron identificadas durante la utilización posterior a la aprobación de Bendamustina. Dado que no se puede establecer el tamaño de la población que brindó información voluntaria sobre estas reacciones adversas, no siempre se puede estimar con seguridad su frecuencia

Laboratorio ~~MSA~~ S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica, 1971-1975
Dirección Técnica

o establecer una relación de causa con la exposición al medicamento: anafilaxia, inyección o reacciones en el lugar de perfusión entre los que se incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se ha llevado a cabo ningún tipo de análisis clínico formal de interacciones de drogas a nivel farmacocinético entre Bendamustina y otras drogas. Los metabolitos activos de bendamustina hidroxí gamma (M3) y bendamustina desmetil (M 4) se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ej. fluvoxamina, ciprofloxacina) pueden aumentar las concentraciones de plasma de bendamustina y disminuir las concentraciones de plasma de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ej. omeprazol, fumar) pueden reducir las concentraciones de plasma de bendamustina y aumentar las concentraciones en plasma de metabolitos activos. Se deberá analizar la situación cuidadosamente, o considerar tratamientos alternativos, si se necesitan tratamientos concomitantes con inhibidores o inductores de CYP1A2.

No se ha evaluado por completo el papel de los sistemas de transportes activos en la distribución de bendamustina. La información *in Vitro* sugiere que la glicoproteína-P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y/o los transportadores de salida podrían cumplir alguna función en el transporte de bendamustina.

Sobre la base de información *in-Vitro*, la bendamustina no inhibe el metabolismo a través de las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5 ni tampoco inducir el metabolismo de sustratos de enzimas P450 de citocromo.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría de Embarazo D [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Bendamustina puede causar daño al feto cuando se lo suministra a una embarazada.

Las dosis intraperitoneales únicas de bendamustina de 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administradas durante la organogénesis provocó un aumento de reabsorción, malformaciones óseas y viscerales (exencefálico, paladar leporino, costilla accesoria y deformidades vertebrales) y descenso de peso. Esta dosis parece


Laboratorio FICSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacóloga, M.D. 1983
Diciembre 1988

d

no ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis menores. Las dosis intraperitoneales se volvieron a repetir con ratones en gestación, días 7-11 y se observó un aumento en la reabsorción de 75 mg/m² (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/ m² (37,5 mg/kg) similar a aquellas observadas luego de una única administración intraperitoneal. Las dosis intraperitoneales únicas de bendamustina de 120 mg/m² (20 mg/kg) en ratas administradas durante los días de gestación 4,7, 9, 11 o 13 provocó letalidad embrionaria y fetal, indicado por el aumento de reabsorciones y una disminución en 20 fetos vivos. Se observó un importante aumento de malformaciones externas (efecto en la cola, cabeza y hernia de órganos externos (exónfalo) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en las ratas medicadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre las embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la persona queda embarazada durante la toma de la misma, el paciente deberá ser informado sobre el posible riesgo que podría experimentar el feto.

BENTAMAN puede causar daño al feto. Se deberá notificar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y por tres meses posteriores a haber finalizado la terapia con BENTAMAN. Los hombres que reciban BENTAMAN deberán utilizar anticonceptivos confiables durante el mismo período. Notificar a los pacientes que den aviso de embarazo de forma inmediata.

Lactancia

No se tiene conocimiento sobre si esta droga es eliminada a través de la leche. Dado que muchas de las drogas son eliminadas a través de la leche y por el poder de las Reacciones adversas severas en los lactantes y el tumorigénesis demostrado para la bendamustina en estudios de animales, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir la toma de la droga, teniendo en cuenta la importancia de éste medicamento para la madre.

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Bendamustina en pacientes pediátricos.

Ancianos

Laboratorio ~~ROSA~~ S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
DIRECCIÓN TÉCNICA

d

4330



En estudios de LLC y LNH, no se marcaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de la reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia Linfocítica Crónica

En el ensayo clínico aleatorizado de LLC, 153 pacientes recibieron Bendamustina. El índice de respuesta total para pacientes menores de 65 años fue de un 70% (n=82) para Bendamustina y un 30% (n=69) para clorambucil. El índice de respuesta total para pacientes de 65 años o más fue de 47% (n=71) para Bendamustina y un 22% (n=79) para clorambucil. En pacientes menores de 65 años, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.

Linfoma No-Hodgkin

La eficacia (Tasa de Respuesta Global y Duración de la Respuesta) fue similar en pacientes < de 65 años y pacientes \geq de 65 años. Sin tener en cuenta la edad, los 176 pacientes experimentaron como mínimo una reacción adversa.

Deficiencia Renal

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la deficiencia renal sobre la farmacocinética de bendamustina. BENTAMAN deberá ser utilizada con precaución en pacientes que sufren deficiencia renal leve o moderada. Tampoco no podrá ser utilizada en pacientes con CrCL < 40 mL/min [Ver *Farmacología Clínica*].

Deficiencia Hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la deficiencia hepática sobre la farmacocinética de bendamustina. BENTAMAN deberá ser utilizada con precaución en pacientes que sufren deficiencia hepática leve. BENTAMAN no deberá ser utilizada en pacientes con deficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5 – 10 X ULN y una bilirrubina total de 1.5 – 3X ULN) o severa (bilirrubina total >3 X ULN). [Ver *Farmacología Clínica*].

Laboratorio FONA S.A.
[Signature]
 María Cecilia Terzo
 Patente de Invención N° 10.153
 Dirección: Tucumán

2

733 0



Efecto de género No se observó ninguna diferencia clínicamente importante entre los géneros en las incidencias totales de las reacciones adversas, tanto en estudios de LLC como LNH.-

Leucemia Linfocítica Crónica

En el ensayo clínico aleatorizado de LLC, el índice de respuesta global (TRG) para hombres (n=97) y mujeres (n=56) en el grupo Bendamustina fue de un 60% y un 57% respectivamente. La TRG para hombres (n=90) y mujeres (n=58) en el grupo de clorambucil fue de un 24% y un 28% respectivamente. En este estudio la mediana de supervivencia libre de progresión para los hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y de 6 meses para el grupo de tratamiento de clorambucil. Para las mujeres, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de tratamiento de clorambucil.

Linfoma No Hodgkin

La farmacocinética de bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los géneros con respecto a la eficacia (TRG y DR).

SOBREDOSIS

La DL50 intravenosa de bendamustina HCl es de 240 mg/m² en los ratones y en las ratas. Las toxicidades incluyen la sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultades respiratorias. A lo largo de toda la experiencia clínica, la dosis única máxima informada fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios de ECG considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días luego de la dosis. Estos cambios incluyeron la prolongación del QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviación de ondas ST y T (dos pacientes) y un hemibloqueo anterior (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 Bendamustina. El manejo de la sobredosis deben incluir medidas de soporte generales, entre las que se incluyen el control de parámetros hematológicos y el ECG.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Laboratorio DUSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Terzo
Especialista en Farmacología
DUSA S.A.

d

La bendamustina es un derivado de la meclorotamina bifuncional que contiene una purina parecida al anillo de benzimidazole. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilos electrofilicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con anillos nucleofilicos, teniendo como resultado un enlace cruzado entre hebras de ADN. La unión covalente bifuncional puede llevar a la muerte de las células a través de varios caminos. La bendamustina se encuentra activa en contra de las células inactivas y las divisorias. No se conoce el mecanismo de acción exacto de la bendamustina

Farmacocinética

Absorción

Siguiendo una dosis VI simple de clorhidrato de bendamustina C max generalmente ocurre al finalizar la infusión. No se estudió la proporcionalidad de dosis de bendamustina

Distribución

In *Vitro*, la unión de bendamustina con las proteínas de plasma sanguíneo del ser humano osciló entre el 94 y el 96% y fue independiente de la concentración de 1-50 ug/mL. La información sugiere que la bendamustina no reemplazará ni será reemplazada por drogas con elevada unión a proteínas. Los índices de concentración de plasma en la sangre humana variaron de 0,84 a 0,86 sobre un índice de concentración de 10 a 100 ug/mL, que indica que la bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos del cuerpo humano. En las personas, el volumen de distribución en equilibrio (Vd) fue aproximadamente de 25 L.

Metabolismo

La información *In Vitro* muestra que la bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Los estudios *In Vitro* muestran que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través de la CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, sugiriendo que la actividad citotóxica se da principalmente debido a la bendamustina.

Los estudios *In Vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran que la bendamustina no inhibe a los CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5. La bendamustina no induce al metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6,

Laboratorio DOSA S.A.


Maria Cecilia Orzo
Farmacéutica
Buenos Aires

Q



CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en culturas primarias de los hepatocitos del ser humano.

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en seres humanos. Los estudios de bendamustina preclínicos etiquetados mostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada pudo ser recuperada en los excrementos, principalmente en las heces. El aclaramiento de bendamustina en seres humanos es aproximadamente de 700 mL/minuto. Luego de una dosis simple de bendamustina IV de 120 mg/m² durante una hora el t_{1/2} intermedio del compuesto original es aproximadamente de 40 minutos. La eliminación terminal aparente t_{1/2} de M3 y M4 es aproximadamente es de 3 horas y 30 minutos respectivamente. No se espera acumulación de plasma para la bendamustina administrada los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días

Insuficiencia Renal

En un análisis farmacocinético de bendamustina de la población en pacientes que que reciben 120 mg/02, no se ha detectado ningún efecto significativo de la deficiencia renal (CrCL 40-80 mL/min, N=31) en la farmacocinética de bendamustina. La bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con CrCL < 40 mL/min.

Dado que estos resultados son limitados la bendamustina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La bendamustina no debe utilizarse en pacientes con CrCl < 40 mL/min. [Ver *Uso en poblaciones específicas*].

Insuficiencia Hepática

En un análisis farmacocinético de bendamustina de la población en pacientes que que reciben 120 mg/02, no se ha detectado ningún efecto importante de la deficiencia 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. La bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con deficiencia moderada o severa. Dado que estos resultados son limitados, la bendamustina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La bendamustina no debe utilizarse en pacientes con deficiencia hepática moderada (AST o ATL 2,5-10 x ULN y bilirrubina total de 1,5 – 3x ULN) o severa (bilirrubina total > 3 x ULN). [Ver *Uso en poblaciones específicas*].

Laboratorio ~~QASA~~ QASA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacología, 2007 - 10 153
Directora Técnica

4330



Efecto de la Edad

La exposición a la bendamustina (tal como se midió por el AUC y el Cmax) ha sido estudiada en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de bendamustina (AUC y Cmax) no era muy diferente entre los pacientes menores, mayores o de 65 años. [Ver *Uso en poblaciones específicas*].

Efecto del Género

La farmacocinética de bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos. [Ver *Uso en poblaciones específicas*].

Efecto de la Raza

No se ha establecido el efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina. Sobre la base de una comparación de estudio cruzada, las personas japonesas (n=6) tiene en promedio exposiciones que fueron un 40% mayor que otras personas de distintas nacionalidades que reciben la misma dosis. No se ha establecido el significado de esta diferencia sobre la seguridad y la eficacia de Bendamustina en las personas japonesas.

Farmacocinética / Farmacodinámica

Sobre la base de unos análisis de información de farmacocinética/ farmacodinámica de los pacientes con LNH, se pudo observar una correlación entre las náuseas y la Cmax de Bendamustina.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

La bendamustina fue carcinógena en las ratas. Luego de aplicar inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la dosis analizada más baja) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en las ratas AB/jena femeninas. La administración oral de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis analizada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La bendamustina es un mutágeno y clastógeno. En una prueba de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames), la bendamustina aumentó la frecuencia de reversión en la ausencia y presencia de la activación metabólica. La bendamustina es clastogénica en los linfocitos humanos *in Vitro* y en las médulas óseas *in vivo* de

Laboratorio DOSA S.A.

[Signature]
María Cecilia Terzo
Enfermera
Directora Técnico

2

2013



las ratas (aumento eritrocitos policromáticos micronucleados) de 37,5 mg/m², dosis más baja analizada.

Los pacientes masculinos tratados con agentes alcalinos, particularmente combinados con otras drogas informaron la presencia de espermatogénesis deficiente, azoospermia y aplasia germinal total. En algunos casos, la espermatogénesis puede volver a darse en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir únicamente varios años después de haber terminado la quimioterapia intensiva. Los pacientes deben ser advertidos de los posibles riesgos a su capacidad reproductiva.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) -

La seguridad y la eficacia de Bendamustina se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto al comparar Bendamustina con el clorambucil. El estudio fue realizado en 301 pacientes que no fueron tratados previamente, con fase B o C de Binet (Etapas Rai I-IV) tratamiento de CLL. El criterio de la necesidad de tratamiento incluyó la deficiencia hematopoyética, los síntomas B, la enfermedad rápidamente progresiva o riesgos de complicaciones de adenopatías. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o transformación a la leucemia prolinfocítica fueron excluidos del estudio. La población de pacientes en los grupos de tratamiento de Bendamustina y de Clorambucil estaban equilibradas con respecto a las siguientes características referenciales: edad (mediana de 63 vs 66 años), género (63% vs 61% masculino), fase Binet (71% vs 69% Binet B), adenopatía (79% vs 82%), bazo agrandado (76% vs 80%), hígado agrandado (48% vs 46%), célula ósea hiperclonal (79% vs 73%), síntomas "B" (51% vs 53%), recuento de linfocitos (medio 65,7 x 10⁹ /L vs 65,1 x 10⁹ /L) y concentración de lactato de suero (medio 370,2 vs 388,4 U/L). El noventa por ciento de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaban una confirmación inmunofenotípica de LLC (CD5, CD23 y CD19 o CD20 o ambas).

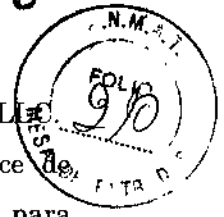
Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 100 mg/m² de Bendamustina, por vía intravenosa durante un período de 30 minutos, los Días 1 y 2 o 0,8 mg/kg de clorambucil (Peso Normal de Broca) administrado por vía oral los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los criterios de valoración del índice de respuesta objetiva y de la supervivencia libre de progresión se calcularon utilizando un algoritmo

Laboratorios DOBA S.A.

[Firma]
María Cecilia Terzo
Ejecutiva de Ventas
Diciembre 2013

5.

417 J 6



especificado previamente, basado en el criterio del grupo de trabajo NCI para LLC. Los resultados de este estudio abierto aleatorizado demostraron un índice de respuesta objetiva mayor y una mayor supervivencia libre de progresión para Bendamustina en comparación con el clorambucil (ver Tabla 5). La información de supervivencia no fue desarrollada

Tabla 5: Información de eficacia para LLC

	Bendamustina (N=153)	Clorambucil (N=148)	Valor p
Índice de Respuesta n(%)			
Tasa de respuesta objetiva	90 (59)	38 (26)	<0,0001
(95% IC)	(51,0; 66,6)	(18,6; 32,7)	
Respuesta completa (RC) *	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta parcial nodular (RPn) **	4 (3)	0	
Respuesta parcial (RP) *	73 (48)	37 (25)	
Supervivencia Libre de Progresión			
Mediana, meses (95% IC)	18 (11,7; 23,5)	6 (5,6; 8,6)	
Índice de riesgo (95% IC)	0,27 (0,17 ; 0,43)	0,27 (0,17 ; 0,43)	<0,0001

IC: Intervalo de Confianza

*RC se definió como un recuento de linfocitos periferales $\leq 4,0 \times 10^9 /L$, neutrófilos

Laboratorio DOSA S.A.

Cecilia Terzo
 Maria/Cecilia Terzo
 Encargada de Control de Calidad
 Director Técnico

2

4330



$\geq 1,5 \times 10^9 / L$, plaquetas $> 100 \times 10^9 / L$, hemoglobina $> 110 \text{ g/L}$, sin transfusiones sin hepatoesplenomegalias palpables, ganglios linfáticos $\leq 1,5 \text{ cm}$ $< 30\%$ de linfocitos sin la presencia de nódulos en al menos la médula ósea normocelular así como también ausencia de síntomas "B". Se solicitó mantener los criterios clínicos y de laboratorios por un período de al menos 56 días

** RPn se definió tal como se describió para la RC con la excepción que la biopsia de la médula ósea muestra ganglios persistentes. RP se definió como una disminución \geq al 50% del recuento de linfocitos periféricos del valor referencial del tratamiento previo, y ya sea una disminución \geq al 50% de linfadenopatía, o una reducción $\geq 50\%$ del tamaño del bazo o del hígado, así como también una de las siguientes mejoras hematológicas: neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ o una mejora del 50% sobre el valor basal, plaquetas $> 100 \times 10^9 / L$ o una mejora del 50% sobre el valor referencial, hemoglobina $> 110 \text{ g/L}$ o una mejora del 50% sobre el valor referencial sin transfusiones, por un período de al menos 56 días. SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o muerte por cualquier causa.

Linfoma No Hodgkin (LNH)

Se analizó la eficacia de Bendamustina en un estudio de único grupo de 100 pacientes con LNH de célula B indolente, que ha avanzado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen que contenga rituximab. Fueron incluidos los pacientes que hayan tenido una recaída dentro de los 6 meses ya sea de la primer dosis (monoterapia) o la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia de combinación) de rituximab. Todos los pacientes recibieron Bendamustina por vía intravenosa en una dosis de 120 mg/m^2 , los Días 1 y 2 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Los pacientes fueron tratados durante un máximo de 8 ciclos.

La edad media fue de 60 años, el 65 % eran hombres y el 95 % tenían un estado de desempeño de la OMS de 0 ó 1. Los subtipos de tumores más importantes eran el linfoma folicular (62%), el linfoma linfocítico pequeño (21%) y el linfoma de la zona marginal (16%).

El 99 % de los pacientes ya habían recibido quimioterapia, el 91% de los pacientes terapia alquilante y el 97% de los pacientes experimentaron una recaída dentro de los 6 meses, ya sea de la primer dosis (monoterapia) o la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia de combinación) de rituximab.

La eficacia se basó en los análisis realizados por el Comité Independiente de

Laboratorio ~~Q. G. S. A.~~
María Cecilia Terzo
Pharmacologist, M.D., Ph.D.
Director, Biometrics

d

7330



Revisión (CIR) y se incluyó el índice de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta completa no confirmada + respuesta parcial) y la duración de la respuesta (DR) tal como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6: Información de Eficacia de LNH *

	Bendamustina (N=100)
Tasa de respuesta (%)	
Tasa de respuesta objetiva (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64,3; 82,3)
Respuesta completa (RC)	13
Respuesta completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta parcial (RP)	57
Duración de la respuesta (DR)	
Mediana, meses (95% IC)	9,2 meses (7,1; 10,8)

IC: Intervalo de Confianza

El análisis de CIR se basó en los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificado (CR-GTI) 2 . Las modificaciones de CR-GTI especificaron que la médula ósea persistentemente positiva en los pacientes que cumplieron con todos los criterios para que la RC, sea anotada como RP. Se solicitó que la longitud de las muestras de las médulas óseas no sean ≥ 20 mm.

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 desempeñaron un papel importante para la inclusión en el estudio. La posología era clorhidrato de bendamustina 150mg/m² i.v. en los días 1 y 2 o melfalán 15mg/m² i.v. en el día 1, en cada caso, en

Laboratorio ~~SA~~ S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Profesora Titular, 1973-1974
 Directora Técnico

d



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 BO mas 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 BO debió ser reducido con una frecuencia significativamente mayor.

MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Manejo seguro y eliminación

Como con cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se deberá tener cuidado con el manejo y la preparación de soluciones preparadas de BENTAMAN. Debe utilizarse guantes y de lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del frasco u otro derrame accidental. Si una solución de BENTAMAN toma contacto con la piel, lave inmediatamente la piel con agua y jabón. Si BENTAMAN toma contacto con las membranas mucosas, enjuague muy bien con agua.

Se deberán tener en cuenta los procedimientos para el manejo seguro y la eliminación de drogas para tratar el cáncer.

Presentaciones

BENTAMAN 25 (clorhidrato de bendamustina 25mg) . Inyectable Liofilizado viene en estuches individuales, conteniendo 1 frasco ampolla ámbar de 14ml

BENTAMAN 100 (clorhidrato de bendamustina 100mg) Inyectable Liofilizado viene en estuches individuales, conteniendo 1 frasco ampolla ámbar de 50ml

Condiciones de Conservación

Bentaman puede ser almacenado a una temperatura ambiente (Menor a 30°C) en su envase original.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacóloga
Directora Técnica

7330



“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

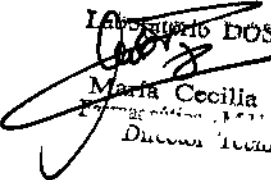
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.692

Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica, MESA N° 1234
Director Técnico

2

7433 0



PROYECTO DE ROTULO

BENTAMAN 25
BENDAMUSTINA 25mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Un frasco ampolla de dosis única.

Formula Cualitativa: Cada frasco ampolla contiene

Bendamustina HCl 25mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 30°C), en su envase original.

Solo para Infusión Intravenosa. Se requiere reconstitución y dilución (Ver prospecto adjunto)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

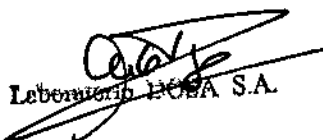
Certificado N° 56.692

Lote:

Vencimiento:

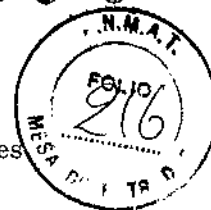
Elaborado en:

Nazarre 3446/54. Cdad. Autónoma de Buenos Aires.


Laboratorio DECA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
DIRECCIÓN TÉCNICA

d

74330



Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Director Técnico

2

4330



PROYECTO DE ROTULO
BENTAMAN 100
BENDAMUSTINA 100mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Un frasco ampolla de dosis única.

Formula Cualitativa: Cada frasco ampolla contiene

Bendamustina HCl 100mg

Excipientes: Manitol c.s.p.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente (Menor a 30°C), en su envase original.

Solo para Infusión Intravenosa. Se requiere reconstitución y dilución (Ver prospecto adjunto)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.692

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Nazarre 3446/54. Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

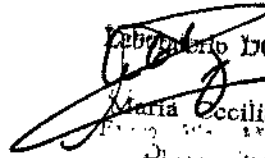
Laboratorio ROSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Berzo
Farmacéutica
Buenos Aires

d

4330



Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.


Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Director Técnico

d