



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

DISPOSICIÓN N° 3790

BUENOS AIRES, 14 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010440-12-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, N° 1.890/92, N° 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



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

DISPOSICIÓN N° 3790

Registro.

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.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos 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 N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 3790

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALLMUSTINE 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 N° 1.2.1, por CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



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

DISPOSICIÓN N°

1 2 3 4
3790

SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse 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 N°:1-0047-0000-010440-12-8

DISPOSICIÓN N°: **3790**

Dr. OTTO A. ORSINGER
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

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3790**

Nombre comercial: ALLMUSTINE.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 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: ALLMUSTINE.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL). AUN NO SE HA ESTABLECIDO LA EFICACIA EN RELACION CON OTRAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH) DE CELULAS B INACTIVO QUE NO HA PROGRESADO DURANTE EL TRATAMIENTO O EN LOS SEIS MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE:



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

3790

(ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A TAMO Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE BROMOBUTILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C. PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

3790

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ALLMUSTINE.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL). AUN NO SE HA ESTABLECIDO LA EFICACIA EN RELACION CON OTRAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH) DE CELULAS B INACTIVO QUE NO HA PROGRESADO DURANTE EL TRATAMIENTO O EN LOS SEIS MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE: (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A TAMO Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE



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

BROMOBUTILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS,
SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS
AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C. PRESERVAR DE
LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3790**

Dr. OTTO A. ORSINGER
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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **3790**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

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

3790



Proyecto de Prospecto

ALLMUSTINE
BENDAMUSTINE CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg
Inyectable liofilizado
 Código ATC: L01AA

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustine Clorhidrato	25,00 mg	100,00 mg
Manitol	42,50 mg	170,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antileucémico. Antineoplásico.

INDICACIONES:

ALLMUSTINE® para Inyección contiene Bendamustine, una droga alquilante indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Leucemia Linfocítica Crónica (CLL, por sus siglas en ingles). Aun no se ha establecido la eficacia en relación con otras terapias de primera línea.
- Linfoma no Hodgkin (LNH) de células B Inactivo que no ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab con un régimen que contiene rituximab
- Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple: (Estadio II con progresión o Estadio III). En combinación con Prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamiento a base de Talidomida o Bortezomib.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción

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


 Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 2384
 Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
 La Unión de Espirituales, Tucumán, Argentina



Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

El clearance de Bendamustine en seres humanos es de aproximadamente 700 ml/minuto. Después de una única dosis de 120 mg/m² de Bendamustine IV en un lapso de 1 hora, la $t_{1/2}$ intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media Terminal aparente de la $t_{1/2}$ M3 y M4 son aproximadamente a las 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se prevé escasa o ninguna acumulación en plasma para la Bendamustine administrada los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Disfunción renal

En un análisis de farmacocinética de Bendamustine en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m² no se observó ningún efecto significativo de disfunción renal (CrCL 40 de a 80 ml/min, N° 31) en la farmacocinética de Bendamustine. No se ha estudiado la Bendamustine en pacientes con un CrCL <40 ml/min.

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

Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 N° 4124
 Comisión Nacional de Farmacología y Alimentos
 Ley 17.000, 1967, modificada por Ley 17.000

3790



POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para CLL:

- Dosis recomendada: 100 mg/m² administrado como infusión endovenosa en un lapso de 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días por un máximo de 6 ciclos.
- Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para CLL:
La administración de ALLMUSTINE® en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no-hematológica significativa desde el punto de vista clínico de Grado ≥ 2 .
Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (ANC $\geq 1 \times 10^9/l$. Plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$] se puede reiniciar el tratamiento con ALLMUSTINE® a criterio del médico a cargo del tratamiento.
Asimismo es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis (consultar advertencias y precauciones)
- Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica:
Para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m² en los Días 1 y 2; en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m² en los Días 1 y 2.
- Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica:
Para toxicidad de Grado 3 o mayor clínicamente significativa desde el punto de vista clínico, reducir la dosis a 50 mg/m² en los Días 1 y 2 de cada ciclo.
Puede ser necesario considerar la posibilidad de realizar un aumento progresivo de la dosis en los ciclos posteriores a criterio del médico a cargo del tratamiento.

Para NHL:

- Dosis recomendada: 120 mg/m² administrado como infusión endovenosa durante un lapso de 60 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 21 días por un máximo de 8 ciclos.
- Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para NHL:
La administración de ALLMUSTINE® en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no-hematológica significativa desde el punto de vista clínico de Grado ≥ 2 .
Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento absoluto de neutrófilos (ANC $\geq 1 \times 10^9/l$. Plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$] se puede reiniciar el tratamiento con ALLMUSTINE® a criterio del médico a cargo del tratamiento.
Asimismo es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis (consultar advertencias y precauciones)
- Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica:
Para toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m² en los Días 1 y 2 de cada ciclo; en caso de recurrencia de toxicidad Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m² en los Días 1 y 2 de cada ciclo.
- Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica para toxicidad de Grado 3 o mayor:
Reducir la dosis a 90 mg/m² en los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m² en los Días 1 y 2 de cada ciclo.



Dr. Juan Torres
Director Técnico
S.P. 8284

Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorios y Especialidades Medicinales

3790



MODO DE USO:

Reconstitución/Preparación para la administración intravenosa:

ALLMUSTINE® para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión

Reconstituir asépticamente cada vial de 100 mg de ALLMUSTINE® con 20 ml de sólo agua estéril para inyectables USP y cada vial de 25 mg de ALLMUSTINE® con 5 ml de sólo agua estéril para inyectables.

Agitar

bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5 mg/ml de Clorhidrato de Bendamustine.

El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (sobre la base de una concentración de 5 mg/ml) y transferir inmediatamente a un recipiente para infusión de 500 ml de cloruro de sodio para inyección al 0,9 % o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio para inyección al 0,45%

La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustine en un recipiente para infusión debe ser entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua estéril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

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

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

Estabilidad de la mezcla:

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

Una vez diluida con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio para inyección al 0,45% la mezcla final permanece estable durante 24 hs., cuando se la almacena refrigerada a 2-8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30°C) y a luz ambiente. La administración de ALLMUSTINE® se debe completar dentro de este período.

DESCRIPCION PRESENTACION Y CONCENTRACIONES

Viales de un solo uso de ALLMUSTINE® para inyección que contienen 25 y 100 mg de Clorhidrato de Bendamustine como polvo liofilizado blanco a amarillento

ALLMUSTINE® contiene Clorhidrato de Bendamustine, una droga alquilante en el principio activo



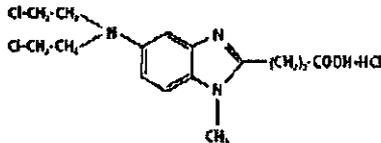
Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 5554

Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
Calle 10 de Agosto y Calle 10 de Agosto

3790



El nombre químico del clorhidrato de bendamustine es 1 H-benzimidazol-2-ácido butírico, 5-[bis(2-cloroetilo)amino]-1-metil-,monoclorhidrato. Su fórmula molecular empírica es $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 - HCl$, y el peso molecular es 394,7. El clorhidrato de bendamustine contiene un grupo mecloretamina y un anillo heterocíclico de benzimidazol con un sustituto de ácido utílico y tiene la siguiente fórmula estructural



ALLMUSTINE® para inyección está diseñado para la infusión intravenosa únicamente después de la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyección USP para la concentración de 25 mg y con 20 ml de agua estéril para inyección USP para la concentración de 100 mg, y después de una mayor dilución con cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, o dextrosa al 2,5% / cloruro de sodio para inyectables al 0,45% USP. Se suministra como polvo liofilizado blanco a amarillento estéril en un vial para un solo uso. Cada vial contiene 25 mg de clorhidrato de bendamustine y 42,5 mg de manitol, USP. Cada 100 mg el vial contiene 100 mg de clorhidrato de bendamustine y 170 mg de manitol USP. El pH de la solución reconstituida es de 2,5-3,5.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Bendamustine o el Manitol.

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la Bendamustine o el Manitol (consultar advertencias y precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

• Mielosupresión:

Los pacientes que reciben tratamiento con ALLMUSTINE® tiene probabilidades de experimentar mielosupresión.

• Infecciones:

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

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento se debe monitorear atentamente los leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb) y neutrofilos. En los ensayos clínicos se monitorearon los recuentos sanguíneos todas las semanas al inicio. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Es posible que los nadires hematológicos requieran una postergación de la dosis si la recuperación hacia los valores recomendados no se ha producido al primer día del siguiente ciclo programado.



Dr. Juan Torres
Director Técnico
Nº 8334
Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Farmacología y Tecnología

3790



Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia el ANC debe ser $\geq 1 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ (consultar posología y administración)

Se han informado infecciones incluida neumonía y septicemia en pacientes de ensayos clínicos en informes posteriores a la comercialización. Se ha asociado a las infecciones con interacción, el shock séptico y la muerte.

Los pacientes que siguen el tratamiento con ALLMUSTINE® son más propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico si tiene signos o síntomas de infección.

- Reacciones a la infusión y Anafilaxia: Han ocurrido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen: fiebre, prurito, escalofríos y sarpullido)

En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorear clínicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los síntomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores no se los expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas que incluyen la administración de antihistamínicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grado 1 o 2 relacionadas con la infusión.

- Síndrome de Lisis Tumoral:

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

- Reacciones cutáneas:

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

En un estudio de ALLMUSTINE® (90 mg/m²) en combinación con rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson algunos mortales, cuando se administró ALLMUSTINE® simultáneamente con allopurinol y otros medicamentos que se sabe producen estos síntomas. No se puede determinar la relación con ALLMUSTINE®.

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


Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 8384
 Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Laboratorio de Medicamentos

3790



- Otras neoplasias malignas

Existen informes de enfermedades precancerosas y malignas en pacientes que han recibido tratamiento con ALLMUSTINE[®], que incluyen síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con ALLMUSTINE[®]

- Extravasación

Hay reportes post-comercialización de extravasación de Bendamustine que resultaron en hospitalización de eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de ALLMUSTINE[®].

- Uso durante el embarazo

ALLMUSTINE[®] puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustine en ratones y ratas durante la organogénesis provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y una disminución del peso fetal [Consultar Uso en poblaciones específicas].

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL son (frecuencia $\geq 15\%$) son pirexia, náuseas, vómitos (ver experiencia en estudios clínicos en CLL)

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

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

Experiencia en Estudios Clínicos en CLL:

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

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

Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 8304

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



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

	Cantidad (%) de pacientes			
	BENDAMUSTINE (N = 163)		Clorambucilo (N = 143)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
Número total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	62 (34)	66 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	31(20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24(18)	1 (<1)	9 (8)	0
Diarrea	14 (8)	2 (1)	6 (5)	0
Trastornos generales en el sitio de administración				
Pirexia	38(24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (8)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	8 (6)	0
Escarificios	8 (8)	0	1(<1)	0
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones				
Nasofaringitis	18(7)	0	12(8)	0
Infección	9(8)	3(2)	1(<1)	1(<1)
Herpes simplex	5(8)	0	7(5)	0
Investigaciones				
Disminución del peso	11(7)	0	5(3)	0
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hiperuricemia	11(7)	3(2)	2(1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	8 (4)	1 (<1)	7 (6)	1 (<1)
Trastornos y				
Sarpullido	12(8)	4(3)	7(5)	3(2)
Prurito	8(6)	0	2(1)	0

Tabla 2. Incidencias de anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustine o Clorambucilo en un ensayo clínico aleatorio sobre CLL.

Anomalia de laboratorio	BENDAMUSTINE = 150		Clorambucilo N = 141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134(89)	20(13)	115(82)	12 (8)
Disminución de las plaquetas	118(77)	18(11)	110(78)	14(10)
Disminución de leucocitos	92(61)	48(28)	28(18)	4(3)
Disminución de los linfocitos	102(68)	70(47)	27(19)	8(4)
Disminución de los neutrófilos	113(75)	65(43)	86(61)	30(21)



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.C. 8284
Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidad del Granero

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

Experiencia de estudios clínicos en LNH:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a ALLMUSTINE® en 176 pacientes con LNH de células B indolente tratados en dos estudios de un solo grupo. La población tenía entre 31 y 84 años, el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución de razas era la siguiente: 89% de raza blanca, 7% de raza negra, 3% de raza hispana, 1% de otra raza y <1% de raza asiática. Estos pacientes recibieron ALLMUSTINE® en una dosis de 120 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 2 por un máximo de 8 ciclos de 21 días.

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

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

Número de pacientes (%)*		
	Todos los grados	Grado 3/4
Cantidad total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardiacos		
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)

S



Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 2554
 Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales

Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales en el lugar de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio de 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		
Pérdida de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos en el metabolismo y nutrición		

S



Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 N.º 0332
 Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades Farmacéuticas

3790



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

S



Dr. Juan Torres
Director Técnico
N.º 2254

Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidad Farmacéutica



Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

* Los pacientes quizá reportaron más de una reacción adversa.

NOTA: Los pacientes se cuentan una sola vez en cada categoría de término preferido y una vez en cada categoría del sistema de clasificación de órganos.

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

Tabla 4: Incidencia de las anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron ALLMUSTINE® en los estudios del NHL

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

En ambos estudios se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad en el 37% de los pacientes que recibieron ALLMUSTINE®. Las reacciones adversas más comunes que se observaron en el > 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas graves informadas en ensayos clínicos y/o en informes post-comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.


 Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 N.º 6284
 Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Control de Medicamentos



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

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de ALLMUSTINE® luego de su aprobación. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de un tamaño no determinado, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia ni establecer la relación causal a la exposición a la droga: anafilaxia; y reacción en el sitio de la inyección o infusión, que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Se han observado reacciones cutáneas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando se administra ALLMUSTINE® simultáneamente con allopurinol y otros medicamentos que provoquen estos síntomas (Consultar Advertencias y Precauciones)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

No se ha evaluado por completo la función de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustine. Los datos de estudios in Vitro sugieren que la proteína de resistencia al cáncer de mama P-glicoproteína (BCRP, por sus siglas en inglés), y/o otros transportadores de eflujo pueden participar en el transporte de Bendamustine.

Sobre la base de los datos in Vitro, no es probable que la Bendamustine inhiba el metabolismo a través de las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo (Consultar Advertencias y Precauciones)

Bendamustine puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustine de 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones durante la organogénesis provocó resorpciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, labio



Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Referencia Nacional de México

Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 2361



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

Mujeres en período de lactancia

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

Uso pediátrico

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Bendamustine en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

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

Disfunción renal

No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción renal en la farmacocinética de Bendamustine. Se debe usar Bendamustine con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustine en pacientes con $\text{CrCL} < 40 \text{ ml/min}$.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Bendamustine. Se debe usar ALLMUSTINE® con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar ALLMUSTINE® en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT $2,5\text{-}10 \times \text{ULN}$ y bilirrubina total $1,5\text{-}3 \times \text{ULN}$) o severa (bilirrubina total $>3 \times \text{ULN}$)

Efecto del sexo

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



Dr. Juan Torres
Infectólogo Clínico
M.D. Ph.D.

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Químicas



SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis letal intravenosa LD50 de HCL de Bendamustine es de 240 mg/m² en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria.

En toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo QT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente) y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloqueo del fascículo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en todos los pacientes.

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

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

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4382-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION-ALMACENAMIENTO-MANIPULACION

Manipulación y eliminación seguras

Al igual que con otros agentes anticancerígenos posiblemente tóxicos, se debe tener cuidado con la manipulación y preparación de soluciones a partir de ALLMUSTINE®. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de ruptura del vial o de otro derrame accidental. Si una solución de ALLMUSTINE® entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón. Si ALLMUSTINE® entra en contacto con las membranas mucosas, se debe enjuagar bien con agua.

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

Presentación

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

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalario.

Conservación

ALLMUSTINE® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C . Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

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


 Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 6304
 Consejo de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales

3790



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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°:

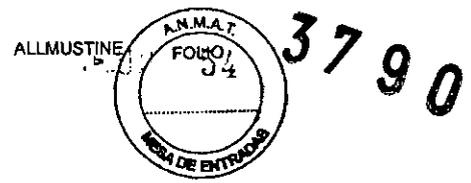
CONIFARMA – CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.
Pringles N° 10, 2° Piso, CABA. Rep. Argentina.
Dirección Técnica: Farm. Juan Torres
Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, CABA. Rep. Argentina.

Última revisión: Va fecha

Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 8256

CONIFARMA

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Luzern de la producción farmacéutica



Proyecto de Rótulos

ALLMUSTINE
BENDAMUSTINE CLORHIDRATO 25 mg
Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustine clorhidrato	25,00 mg
Manitol	42,50 mg

Contenido: 1 vial.

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: ALLMUSTINE® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C . Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

CONIFARMA – CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.

Pringles N° 10, 2° Piso, CABA. Rep. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Juan Torres

Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, CABA. Rep. Argentina.

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 2 y 4 viales.



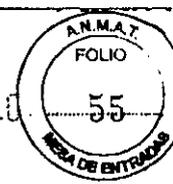
Consortio de Integración Farmacéutica S.A.

Dr. Juan Torres
Presidente



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Dr. Juan Torres
Director Técnico
U.P. 4384



Proyecto de Rótulos

ALLMUSTINE
BENDAMUSTINE CLORHIDRATO 100 mg
Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustine clorhidrato	100,00 mg
Manitol	170,00 mg

Contenido: 1 vial

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: ALLMUSTINE® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C . Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
 Certificado N°:

CONIFARMA – CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.
 Pringles N° 10, 2° Piso, CABA. Rep. Argentina.
 Dirección Técnica: Farm. Juan Torres
 Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, CABA. Rep. Argentina.

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 2 y 4 viales.



Dr. Juan Torres
 Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.



Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 2304

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales



Proyecto de Rótulos

ALLMUSTINE
BENDAMUSTINE CLORHIDRATO 25 mg
Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustine clorhidrato	25,00 mg
Manitol	42,50 mg

USO HOSPITALARIO

Contenido: 10 viales.

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: ALLMUSTINE® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C . Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°:

CONIFARMA – CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.
 Pringles N° 10, 2° Piso, CABA. Rep. Argentina.
 Dirección Técnica: Farm. Juan Torres
 Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, CABA. Rep. Argentina.



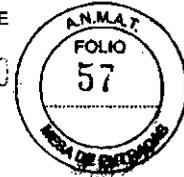
Juan Torres
 Sr. Juan Torres
 Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.



Juan Torres
 Dr. Juan Torres
 Director Técnico
 M.P. 2584

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades Medicinales



3790

Proyecto de Rótulos

ALLMUSTINE
BENDAMUSTINE CLORHIDRATO 100 mg
Inyectable Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustine clorhidrato	100,00 mg
Manitol	170,00 mg

USO HOSPITALARIO

Contenido: 10 viales.

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservación: ALLMUSTINE® deberá mantenerse a 25 °C, permitiéndose oscilaciones de temperatura de hasta 30°C . Conservar en su envase original al abrigo de la luz hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

CONIFARMA – CONSORCIO DE INTEGRACIÓN FARMACÉUTICA S.A.

Pringles N° 10, 2° Piso, CABA. Rep. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Juan Torres

Elaborado en: Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3921/25, CABA. Rep. Argentina.

Última revisión: Va fecha



Dr. Juan Torres
Presidente

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.



Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.P. 8551

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010440-12-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3790, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALLMUSTINE.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 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: ALLMUSTINE.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL). AUN NO SE HA ESTABLECIDO LA



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

EFICACIA EN RELACION CON OTRAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH) DE CELULAS B INACTIVO QUE NO HA PROGRESADO DURANTE EL TRATAMIENTO O EN LOS SEIS MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE: (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A TAMO Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

5.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE BROMOBUTILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C. PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ALLMUSTINE.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL). AUN NO SE HA ESTABLECIDO LA EFICACIA EN RELACION CON OTRAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH) DE CELULAS B INACTIVO QUE NO HA PROGRESADO DURANTE EL TRATAMIENTO O EN LOS SEIS MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL MIELOMA MULTIPLE: (ESTADIO II CON PROGRESION O ESTADIO III) EN COMBINACION CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A TAMO Y QUE TENGAN UNA NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON TAPON DE BROMOBUTILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

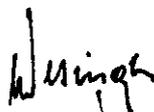
Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C. PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A.

el Certificado N° **57184**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 14 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3790**


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