



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4107

BUENOS AIRES, 27 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017826-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM 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 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento



DISPOSICIÓN N° 4107

Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

de 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.

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 1490/92 y del Decreto 425/10.



DISPOSICIÓN N° 4107

Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

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 BENDAMUSTINA GP PHARM y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por GP PHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°.....", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



DISPOSICIÓN N° 4107

Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-017826-11-5

DISPOSICIÓN N°: 4107

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO I

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4 1 0 7**

Nombre comercial: BENDAMUSTINA GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA 100 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01A A09.

Indicación/es autorizada/s: Indicado en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica donde no se ha podido establecer su eficacia en relación a otras terapias primarias incluyendo el clorambucil. Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, indolente, que no ha avanzado durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.



4107

Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

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: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA 25 GP PHARM

Clasificación ATC: L01A A09.

Indicación/es autorizada/s: Indicado en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica donde no se ha podido establecer su eficacia en relación a otras terapias



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

primarias incluyendo el clorambucil. Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, indolente, que no ha avanzado durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

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: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4107**

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO II

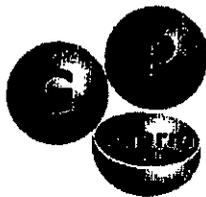
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4 1 0 7

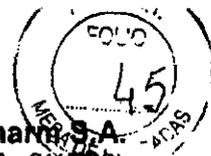
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Orsinger".

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



4107

GP Pharm S.A.
Adm. Helguera 2756 - C1417CQL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5848-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com



PROYECTO DE PROSPECTO

BENDAMUSTINA GP PHARM

BENDAMUSTINA

**Inyectable liofilizado extemporáneo 25 mg y 100 mg
Vía Intravenosa**

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada frasco- ampolla de Bendamustina 25 contiene:

Bendamustina clorhidrato 25,0 mg.
Manitol 42,5mg.

Cada frasco-ampolla de Bendamustina 100 contiene:

Bendamustina clorhidrato 100,0 mg
Manitol 170 mg

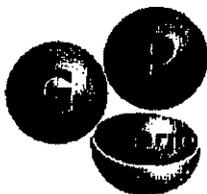
INDICACIONES Y USO

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

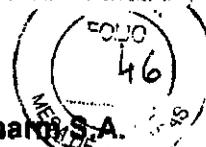
Bendamustina GP Pharm está indicada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica. No se ha podido establecer su eficacia en relación a otras terapias primarias, incluyendo el clorambucil.

Linfoma No Hodgkin (LNH)


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Adm: Helguera 2756 - C1417BQL

Tel/Fax: 54-11-4505-0909

Planta: Irala 1575 - C1164ACI

Tel: 54-11-5648-8295/6

Buenos Aires - Argentina

www.gp-pharm.com

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

DOSIS Y ADMINISTRACION

Dosis para LLC

Dosis recomendada:

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

Retraso o modificaciones de dosis y reinicio de la terapia para LLC:

La administración de Bendamustina GP Pharm 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) $\geq 1 \times 10^9$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$] se puede retomar la toma de Bendamustina GP Pharm, según lo indique el médico interviniente.

Además, se podrá considerar 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 de 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o mayor se repite, reducir la dosis a 25 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: Para una toxicidad de Grado 3 o superior, clínicamente importante, reducir la dosis a 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

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

Dosis para LNH

Dosis Recomendada:

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


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Ciudad Bonaerense 2775 - C1416
Tel/Fax 0411-4311
Planta 10/11-15 - Ciudad Bonaerense
Tel/Fax 11-4311-4329
Buenos Aires - Argentina
www.gppharm.com

Retraso o modificaciones de dosis y reinicio de la terapia para LNH: La administración de Bendamustina GP Pharm 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 Bendamustina GP Pharm, a discreción del médico interviniente. Además se podrá considerar la reducción de dosis [*Ver Advertencias y Precauciones*]

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para una toxicidad de Grado 4 reducir la dosis a 90 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo. Si la toxicidad de Grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para una toxicidad de Grado 3 o superior, reducir la dosis a 90 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o superior se repite, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Reconstitución / Preparación para la Administración Intravenosa.

Reconstituya asépticamente cada frasco de Bendamustina GP Pharm, de la siguiente forma:

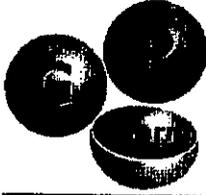
Bendamustina 25 GP Pharm: Agregar 5 ml de Agua Estéril para Inyección.

Bendamustina 100 GP Pharm: Agregar 20 ml de Agua Estéril para Inyección.

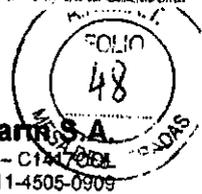
Agitar vigorosamente para obtener una solución clara, incolora, casi de un amarillo pálido con una concentración de Bendamustina clorhidrato de 5 mg/ml. El polvo liofilizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. En caso de observarse materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.

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% / Cloruro de Sodio de 0,45%.


Mariana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



41071



GP Pharm S.A.
Adm: Helguera 2756 - C11470DL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-8295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

La concentración final resultante de Bendamustina clorhidrato 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. La mezcla debe ser clara, incolora, o ligeramente 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 partículas 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 la mezcla

Bendamustina GP Pharm no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla deberá estar preparada lo más cerca posible del 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%, la mezcla 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 Bendamustina GP Pharm deberá completarse dentro de este período.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina GP Pharm 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

Mielosupresión


Adriana Bava
Directora Técnica
GP-PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Adm. Belgarda 27 36 -
Teléfono: 94-11 46 01
Plant. I de la farm. -
Tel. 94-11 46 01 5 6 7
E-mail: info@gp-pharm.com
www.gp-pharm.com

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 particularmente 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 las plaquetas deberán ser $\geq 75 \times 10^9$ /L [Ver Dosis y Administración]

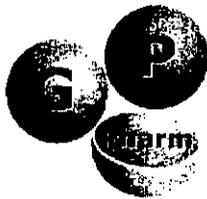
Infecciones

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.

Perfusión con reacción y anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de 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. Monitorear clínicamente e interrumpir la droga en caso de reacciones severas. Los pacientes deben ser consultados sobre 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, antipiréticos y corticosteroides en los pacientes que previamente hayan experimentado perfusiones con reacción de Grado 1 ó 2.


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Avda. de Mayo 16 2750
Tel/Fax 54-11-4381-1111
Planta Baja 1470 - C1111AA
Tel 54-11-5049-1040
Buenos Aires, Argentina
www.gppharm.com

Deberá considerarse la interrupción del medicamento en pacientes que experimenten reacciones a la perfusión, de Grado 3 ó 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento de 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 Bendamustina GP Pharm en forma concomitante con Allopurinol [Ver advertencias y Precauciones]

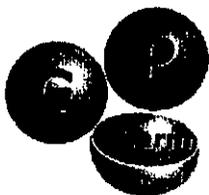
Reacciones en la piel

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 necrosis epidérmica tóxica (TEN). Se han 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 tratados con Bendamustina, entre ellos el síndrome mielodisplásico, el síndrome mieloproliferativo, la leucemia mieloide aguda y el carcinoma bronquial. No se han determinado la asociación con al terapia de Bendamustina.


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm SA

Adm: Helguera 2756 - C1417CQL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Iraia 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

Extravasación

No existen informes post-comercialización de extravasación de Bendamustina, que puede 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 ratones 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 del 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]
- Perfusión con reacción y anafilaxia [Ver Advertencias y Precauciones]
- Síndrome de Lisis Tumoral [Ver advertencias y Precauciones]


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Av. República 2700 - C1117AAG Buenos Aires
Tel: +54 11 47 35 665
Planta: Tel: 1575 - C 167401
Tel: +54 11 564 40155
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

- Reacciones en la Piel [*Ver Advertencias y Precauciones*]
- Otros Tumores Malignos [*Ver Advertencias y Precauciones*]

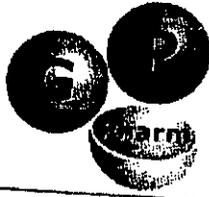
Experiencia en ensayos clínicos en LLC –

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 incluyendo cloranmbucil.

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.

Tabla 1: Reacciones adversas no hematológicas manifestadas en el ensayo clínico aleatorizado en al menos el 5% de los pacientes:


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



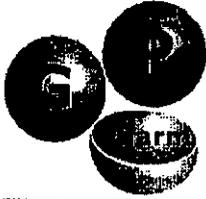
4107

FOLIO
3

GP Pharm S.A.
 Adm: Helguera 2756 - C1417CGL
 Tel/Fax: 54-11-4505-0909
 Planta: Irala 1575 - C1164ACI
 Tel: 54-11-5648-6295/6
 Buenos Aires - Argentina
 www.gp-pharm.com

Grupos sistémicos Término preferido	Número (%) de Pacientes			
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121(79)	52(34)	96(67)	25(17)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	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

Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Adm: Helguera 2756 - C1417CQL

Tel/Fax: 54-11-4505-0909

Planta: Irala 1575 - C1164ACI

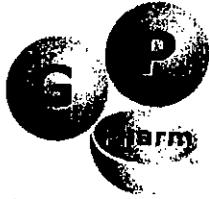
Tel: 54-11-5648-6295/6

Buenos Aires - Argentina

www.gp-pharm.com

Metabolismo y desórdenes 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


 Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

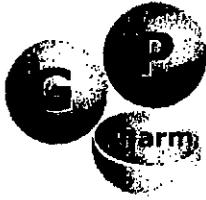
Avda. Miquel Marqués 2756 - 01004
 Tarragona - España
 Teléfono: +34 977 445 100
 Fax: +34 977 445 101
 E-mail: info@gp-pharm.com
 www.gp-pharm.com

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 en el 20% de los pacientes que reciben Bendamustina en comparación con el 6% de los que reciben clorambucil.

Tabla 2: Incidencia de anomalías de Laboratorio, hematológica en pacientes tratados con Bendamustina o Clorambucil en el ensayo clínico aleatorizado de LLC

	Bendamustina		Clorambucil	
	N=150		N=141	
Anomalías de Laboratorio	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 Leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de Linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)

Adriana Baya
 Adriana Baya
 Directora Técnica
 GP-PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Avda. del...
 Tel: ...
 Fax: ...
 Buzón de correos...
 www.gp-pharm.com



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 bilirrubina, algunos sin un aumento significativo asociado a AST y ALT. La bilirrubina elevada de Grado 3 ó 4 se manifestó en el 3% de los pacientes. Los aumentos de AST y ALT de Grado 3 ó 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 su gravedad, se muestran en Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (≥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 (≥ 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 5% de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina por tipo de sistema y síntoma presente (N=176)

Sistema Síntoma presente	Número (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4

Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.



Calle Melgarejo 256
 Toluca, México
 México D.F. C.P. 50130
 Tel. 5641111
 E-mail: Arrec. 57
 www.gp-pharm.com

Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6(3)
Constipación	51 (29)	1 (<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
Investigaciones		
Descenso de peso.	31 (18)	3 (2)

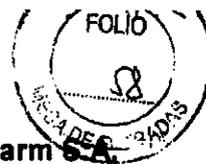
Adriana Bava
 Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Avda. Pellegrini 1790 - CP 17100
 Tucumán (Argentina)
 Tel: 54-381-4211669/7
 Fax: 54-381-464800/57
 Buenos Aires - Argentina
 www.gppharm.com



Metabolismo y desordenes alimenticios		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución de apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos ósteo musculares y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor de huesos	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

Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Avda. Bolívar 2250 - C. 11010
 Tel/Fax 54-94490
 Email: info@gp-pharm.com
 Tel: 54-944-94490
 Email: info@gp-pharm.com

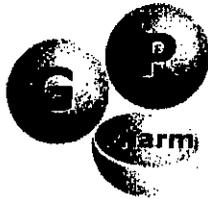
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringlaríngeo	14 (8)	1 (<1)
Sibilancia	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Transpiración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

- Los pacientes pueden haber informado más de una reacción adversa.

NOTA: Los pacientes contaron sólo una vez en cada categoría de síntoma y una vez en cada categoría de sistema.

Las toxicidades hematológicas, basadas en los valores de laboratorio y el grado de CTC, en pacientes con LNH, tratadas en ambos estudios combinados de grupo único se describen en la Tabla 4. Los valores químicos de laboratorio clínicamente significativos que eran nuevos o que empeoraron desde el valor de referencia se manifestaron en < 1% de los pacientes con Grado 3 ó 4, en pacientes con LNH en ambos estudios de grupo único combinados fueron: hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%) e hipocalcemia (2%).


 Adriana Bava
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107



GP Pharm SA

Calle 14 de Agosto 2776 - C1107AAB
 Tel/Fax: 54-11-4516-000
 Puerto Madero 1400 - C1151AA
 Tel: 54-11-5641-0000
 Buenos Aires - Argentina
 www.gp-pharm.com

Tabla 4: Incidencia de anomalías de laboratorio hematológicas en pacientes que recibieron Bendamustina en estudios de LNH

Variable de Hematología	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4
Disminución de Linfocitos	99	94
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 recibieron 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 postcomercialización eran: insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones de la piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielo displásico.


 Adriana Baya
 Directora Técnica
 GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Avda. Helguera 1575 - 1.º - 1540
T. 011-4105-1111
F. 011-4105-1111
www.gp-pharm.com



Las reacciones adversas severas relacionadas con las drogas de los ensayos clínicos incluyeron: mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión [ver *Advertencias y Precauciones*]. Las reacciones adversas que ocurren con menos frecuencia, pero 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 poscomercialización

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 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 hidroxil gamma (M3) y Bendamustina desmetil (M4) se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ej: fluvoxamina, ciprofloxacina) pueden aumentar las concentraciones de plasma de metabolitos activos.

Los inductores de CYP1A2 (por ej: omeprazol, fumar) pueden reducir las concentraciones en 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 ó 3A 4/5 ni tampoco inducir el metabolismo de enzimas del citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS


Adriana Bava
Directora Técnica
GR PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Avda. Magariños 2756 - C.P. 19000
Fon. (54) 51 504 30000
Fax (54) 51 504 30000
Tel. (54) 51 504 30000
E-mail: info@gp-pharm.com



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 210 mg/m², durante la organogénesis provocó un aumento de resorción, malformaciones óseas y viscerales (excencefálico, labio leporino, costilla accesoria y deformidades vertebrales) y descenso de peso. Esta dosis parece 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 resorción de 75 mg/m² (25mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similar a aquéllas observadas luego de una única administración intraperitoneal. Las dosis intraperitoneales únicas de Bendamustina de 120 mg/m² (20mg/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 resorciones 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 administración de la misma, el paciente deberá ser informado sobre el posible riesgo que podría experimentar el feto.

Bendamustina GP Pharm 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 Bendamustina GP Pharm. Los hombres que reciban Bendamustina GP Pharm deberán usar anticonceptivos confiables durante el mismo período. Notificar a los pacientes que den aviso de embarazo en 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 este medicamento para la madre.

Pediatría

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


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



Anclanos

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 completa 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 completa para pacientes de 65 años o más fue de un 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 menos de 65 años y pacientes \geq de 65 años. Sin tener en cuenta la edad, los 176 pacientes experimentaron como mínimo una reacción adversa.

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la deficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bendamustina.

Bendamustina GP Pharm deberá ser utilizada con precaución en pacientes que sufren insuficiencia hepática leve o 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*]

Efecto de género


Adriana Bava
Directora Técnica
GP-PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Avda. de Siquemán 2100 - Ciudad de Buenos Aires
Tel: (54 11) 425 3009
Punto Verde 1971 - 1114-4400
Tel: (54 11) 425 3009
Buenos Aires - Argentina
www.gppharm.com

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 con 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).

FARMACOLOGIA CLINICA

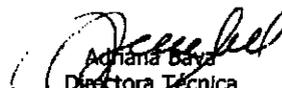
Mecanismo de acción

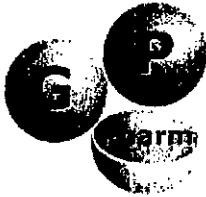
La Bendamustina es un derivado de la meclorotamina bifuncional que contiene un anillo de benzimidazole, similar a la purina. La meclorotamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofilicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con anillos nucleofilicos, teniendo como resultado reticulaciones del 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 IV única de clorhidrato de Bendamustina vs C máx generalmente ocurre al finalizar la infusión. No se estudió la proporcionalidad de dosis de Bendamustina.


Adriana Baya
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Aum. Belgica 1798
Tel/Fax 34 43740000
Printa. 34 43740000
Tel 34 43 740000
E-mail: info@grpharm.com



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 mcg/mL. La información sugiere que la Bendamustina no desplaza ni será desplazada 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 mcg/mL, que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos del cuerpo humano. En las personas, el volumen medio de distribución (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 3A 4/5. La Bendamustina no induce al metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 o CYP3A 4/5 en cultivos primarios de los hepatocitos humanos.

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en seres humanos. Los estudios de la 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 la 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 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.

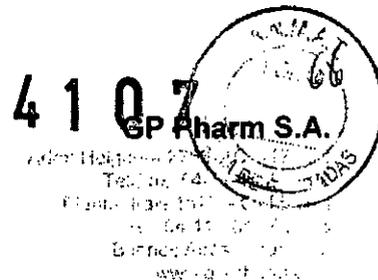
Insuficiencia Renal

En un análisis farmacocinética de Bendamustina de la población en pacientes que reciben 120 mg/m², 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


Adriana Bava
Directora Técnica
GR PHARM SA



En un análisis farmacocinético de Bendamustina de la población en pacientes que reciben 120 mg/m^2 , no se ha detectado ningún efecto importante de la deficiencia hepática leve (Bilirrubina total \leq ULN, AST \geq ULN a $2,5 \times$ ULN y/o ALP \geq ULN A $5,0 \times$ ULN, N=26) en la farmacocinética de bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con deficiencia hepática moderada o severa. Dado que estos resultados son limitados, la Bendamustina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con deficiencia hepática moderada (AST o ATL $2,5-10 \times$ ULN y bilirrubina total de $1,5 - 3 \times$ ULN) o severa (bilirrubina total $> 3 \times$ ULN). [*Ver Uso en poblaciones específicas*]

Efecto de la Edad

La exposición a la Bendamustina (tal como se midió por el AUC y el $C_{\text{máx}}$) ha sido estudiada en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y $C_{\text{máx}}$) 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.

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 $C_{\text{máx}}$ de Bendamustina.

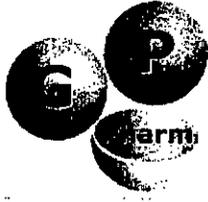
TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

La Bendamustina fue carcinógena en las ratas. Luego de aplicar inyecciones intraperitoneales de $37,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ($12,5 \text{ mg/kg/días}$, la dosis analizada más baja) y $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en las ratas AB/jena femeninas. La administración oral de $187,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ($62,5 \text{ mg/kg/día}$, la única dosis analizada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es un mutágeno y clastógeno. En un aprueba de mutación bacterial 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 las ratas (aumento eritrocitos policromáticos micronucleados) con $37,5 \text{ mg/m}^2$, la dosis más baja utilizada.

Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Avda. del Sur 1700
Teléfono 541
Planta Baja 1700
741 541 1700
Buenos Aires, Argentina
www.gppharm.com



Los pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, 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.

MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Manejo seguro y eliminación

Como en cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se deberá tener cuidado con el manejo y la preparación de soluciones preparadas de Bendamustina GP Pharm. 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 Bendamustina GP Pharm 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.

SOBREDOSIS

La DL50 intravenosa de Bendamustina clorhidrato 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 los 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 debe incluir medidas de soporte generales, entre las que se incluyen el control de parámetros hematológicos y el ECG.

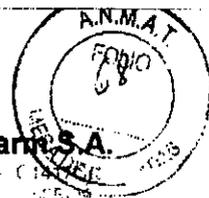
Ante la eventualidad de una sobredosis con Bendamustina GP Pharm, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

- Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4362-6666-2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648-7777


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107

**GP Pharm S.A.**

Avenida Chacabuco 2746 - CABA
Tel/Fax: 5411 4355 9000
Planta: Irala 1575 - CABA
Tel: 5411 4355 9000
Buenos Aires - Argentina
www.gppharm.com

Presentaciones

Bendamustina 25 GP Pharm y Bendamustina 100 GP Pharm Inyectable Liofilizado: envases conteniendo un frasco-ampolla.

Condiciones de Conservación

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C , hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de salud
Certificado N°

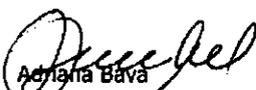
GP Pharm SA
Irala 1575 - CABA

Elaborado en: Nazarre 3446/54 CABA

Acondicionado en: Irala 1575 – CABA

Directora Técnica: Adriana Bava – Farmacéutica – Bioquímica

Fecha de la última revisión:


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Adm: Helguera 2756 - C1417CQL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Iraia 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

INFORMACION PARA EL PACIENTE

- 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 Bendamustina GP Pharm 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:** Bendamustina GP Pharm puede causar daño en el 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 Bendamustina GP Pharm. Los hombres que reciban Bendamustina GP Pharm 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 Bendamustina GP Pharm.
- Fatiga:** Notificar a los pacientes que Bendamustina GP Pharm puede causar cansancio y por lo tanto evitar manejar cualquier tipo de vehículo o maquinaria si experimenta este efecto secundario.
- Náuseas y Vómitos:** Notificar a los pacientes que Bendamustina GP Pharm puede provocar náuseas y vómitos. Los pacientes deben reportar las náuseas y vómitos de manera que se le pueda suministrar el tratamiento sintomático.
- Diarrea:** Notificar a los pacientes que Bendamustina GP Pharm puede provocar diarrea. Los pacientes deben 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 Bendamustina GP Pharm. Estos deberán reportar de inmediato al médico, en caso de aparición de erupción cutánea severa o hinchazón.


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm SA

Avda. Libertad 1250 - C1417BDF
Tel: (011) 4381-5033
Planta 1 - CABA - C1417
C.P. 1417 - CABA - C1417
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

Proyecto de Rótulo

Contenido: 1 frasco-ampolla

**BENDAMUSTINA 25 GP PHARM
BENDAMUSTINA**

Inyectable liofilizado extemporáneo 25 mg
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula Cual-Cuantitativa:

Cada frasco-ampolla de **Bendamustina 25** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 25 mg

Manitol..... 42,5mg.

Lote N*:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación: en su envase original a temperatura ambiente no mayor de 30°C.
La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C , hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

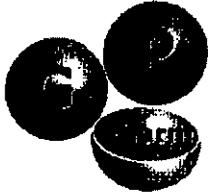
GP PHARM SA

Irala 1575- CABA

Elaborado en: Nazarre 3446- CABA-1417

Acondicionado en: Irala 1575- CABA


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107

GP Pharm SA

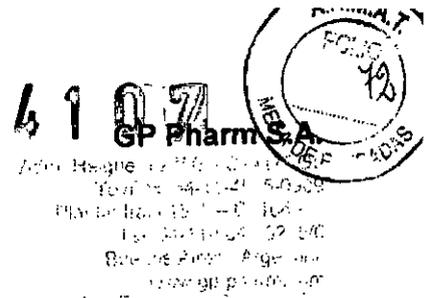
Adm: Helguera 2756 - C1417CCL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-8295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

Directora Técnica: Adriana Bava- Farmacéutica- Bioquímica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA
MEDICA”.**


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



Proyecto de Rótulo

Contenido:100 frascos-ampolla

**BENDAMUSTINA 25 GP PHARM
BENDAMUSTINA**

Inyectable liofilizado extemporáneo 25 mg
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula Cual-Cuantitativa:

Cada frasco-ampolla de **Bendamustina 25** contiene:

Bendamustina clorhidrato.....	25 mg
Manitol.....	42,5mg.

USO HOSPITALARIO

Lote N*:

Vencimiento:

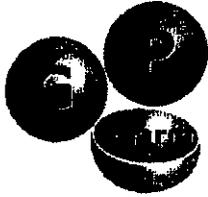
Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación: en su envase original a temperatura ambiente no mayor de 30°C.
La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C , hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

GP PHARM SA
Irala 1575- CABA

Adriana Bava
Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107

GP Pharm S.A.

Adm: Helguera 2756 - S.T. COL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

Elaborado en: Nazarre 3446- CABA-1417

Acondicionado en: Irala 1575- CABA

Directora Técnica: Adriana Bava- Farmacéutica- Bioquímica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

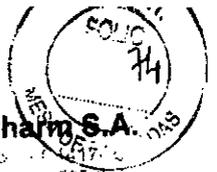
Certificado N°

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCION MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA
MEDICA”.**


Mariana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Avda. Hergueta 170 - 11700
Tel: 4611 400-400
Fax: 4611 400-400
Buenos Aires - Argentina

Proyecto de Rótulo

Contenido: 1 frasco-ampolla

**BENDAMUSTINA 100 GP PHARM
BENDAMUSTINA**

Inyectable liofilizado extemporáneo 100 mg
Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula Cual-Cuantitativa:

Cada frasco-ampolla de **Bendamustina 100** contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

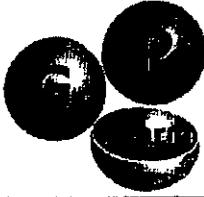
Lote N*:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación: en su envase original a temperatura ambiente no mayor de 30°C.
La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C , hasta un máximo de 24 horas.


Adriana Gava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107



GP Pharm S.A.

Adm: Helguera 2756 - C1417CQL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

GP PHARM SA

Irala 1575- CABA

Elaborado en: Nazarre 3446- CABA-1417

Acondicionado en: Irala 1575- CABA

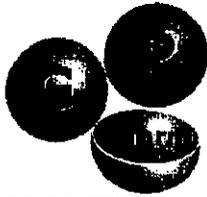
Directora Técnica: Adriana Bava- Farmacéutica- Bioquímica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA
MEDICA”.**


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



4107 GP Pharm S.A.
Adm: Helguera 2756 - C1417CQL
Tel/Fax: 54-11-4505-0909
Planta: Irala 1575 - C1164ACI
Tel: 54-11-5648-6295/6
Buenos Aires - Argentina
www.gp-pharm.com

Irala 1575- CABA

Elaborado en: Nazarre 3446- CABA-1417

Acondicionado en: Irala 1575- CABA

Directora Técnica: Adriana Bava- Farmacéutica- Bioquímica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA
MÉDICA”.**


Adriana Bava
Directora Técnica
GP PHARM SA



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017826-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4107, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por GP PHARM 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: BENDAMUSTINA GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA 100 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01A A09.



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: Indicado en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica donde no se ha podido establecer su eficacia en relación a otras terapias primarias incluyendo el clorambucil. Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, indolente, que no ha avanzado durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

5
-
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: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

^



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA 25 GP PHARM

Clasificación ATC: L01A A09.

Indicación/es autorizada/s: Indicado en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica donde no se ha podido establecer su eficacia en relación a otras terapias primarias incluyendo el clorambucil. Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, indolente, que no ha avanzado durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

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: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 100 FRASCOS AMPOLLAS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA



Ministerio de Salud
Secretaría de Política y
Regulación Sanitaria
A.N.M.A.T.

AMBIENTE INFERIOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado N° **57191**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 27 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4107


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