



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-1061-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-1061-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RIBOMUSTIN / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION DE INFUSION I.V. – 25 mg Y 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.762.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RIBOMUSTIN / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCION DE

INFUSION I.V. – 25 mg Y 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-22617064-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.762, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-1061-17-2

flb



PROYECTO DE PROSPECTO
RIBOMUSTIN®
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA
25 mg y 100 mg
Polvo concentrado para solución de infusión I.V.

Industria Belga
Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco de RIBOMUSTIN® 25 mg contiene: 25 mg de clorhidrato de bendamustina (equivalente a 22,7 mg de bendamustina)

Cada frasco de RIBOMUSTIN® 100 mg contiene: 100 mg de clorhidrato de bendamustina (equivalente a 90,8 mg de bendamustina)

1 ml de concentrado contiene 2,5 mg de clorhidrato de bendamustina cuando se reconstituye según sección "Medidas de precaución especiales para la eliminación y otras indicaciones para la manipulación"

Excipientes:

Manitol
Nitrógeno

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, código ATC: L01AA09.

INDICACIONES

Tratamiento de primera línea de leucemia linfocítica crónica (estado de Binet B o C) en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Monoterapia en linfomas indolentes no Hodgkin en pacientes con progresión durante o en un lapso de 6 meses después del tratamiento con rituximab o un régimen conteniendo rituximab.

Tratamiento de primera línea en mieloma múltiple (estado II de Durie-Salmon con progresión o estado III) en

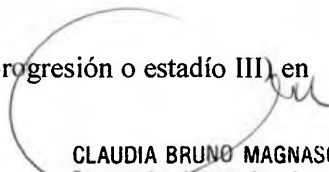
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.



combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, excluyendo la utilización de un tratamiento conteniendo talidomida o bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El clorhidrato de bendamustina es un agente antineoplásico alquilante con actividad exclusiva. La acción antineoplásica y citotóxica del clorhidrato de bendamustina se basa esencialmente en una unión cruzada de las cadenas únicas y dobles del ADN por alquilación. Como resultado, se alteran las funciones de la matriz de ADN y los mecanismos de síntesis y reparación del ADN. La acción antineoplásica de clorhidrato de bendamustina se pudo comprobar en varios estudios *in vitro* en distintas líneas tumorales humanas (carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, carcinoma de ovario y distintas leucemias), así como en distintos modelos tumorales experimentales *in vivo* de ratón, rata y ser humano (melanoma, carcinoma de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón de células pequeñas).

El clorhidrato de bendamustina mostró un perfil de actividad en líneas de células tumorales humanas diferentes a las de otros agentes alquilantes. El principio activo reveló una resistencia cruzada nula o muy baja en líneas celulares tumorales humanas con distintos mecanismos de resistencia, al menos en parte debido a una interacción de ADN comparativamente persistente. Más allá de ello, se pudo comprobar en estudios clínicos que no hay una resistencia cruzada completa entre bendamustina y antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. Sin embargo, el número de pacientes evaluados es pequeño.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación para el uso de leucemia linfocítica crónica se sustenta por medio de un estudio abierto único, en el que se comparó bendamustina con clorambucilo. En este estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, se incluyeron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica estadio B o C de Binet no tratados previamente y que requirieron tratamiento. La terapia de primera línea con clorhidrato de bendamustina 100 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 (BEN) se comparó con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg en los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes tratados con BEN tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada que los pacientes bajo CLB (21,5 meses vs. 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). La supervivencia global no fue estadística y significativamente diferente (mediana no alcanzada). La mediana de duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y 6 meses en el tratamiento con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de seguridad en ambos brazos terapéuticos no mostró eventos adversos inesperados con respecto del tipo, ni de la frecuencia. La dosis de BEN se redujo en el 34% de los pacientes. El tratamiento con BEN se

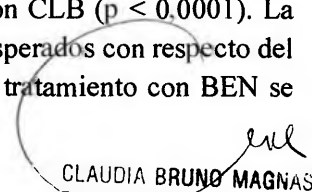
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

discontinúo en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Linfomas indolentes no Hodgkin

La indicación para linfomas indolentes no Hodgkin se basa en dos estudios de fase II no controlados.

En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes con linfoma indolente no Hodgkin de células B, los cuales no habían respondido a una monoterapia o terapia de combinación con rituximab fueron tratados con BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de 3 ciclos de quimioterapia o terapia biológica. La cantidad mediana de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab era de dos. Los pacientes no habían respondido o bien habían progresado dentro de un plazo de 6 meses posterior a la terapia con rituximab. La dosis de BEN fue de 120 mg/m² i.v. los días 1 y 2 planeados para al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta (6 ciclos planeados). La tasa de respuesta total fue del 75%, incluido el 17% de respuesta completa (CR y CRu) y el 58% respuesta parcial según la evaluación del comité de revisión independiente. La duración mediana de remisión fue de 40 semanas. En esta dosis y con este esquema terapéutico, BEN se toleró bien en general.

La indicación se sustenta, además, por medio de otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto con 77 pacientes. La población de pacientes era más heterogénea y comprendía linfoma no Hodgkin de células B indolente o transformado, que no había respondido a una monoterapia o una terapia combinada con rituximab. Los pacientes que no respondieron o bien tuvieron progresión de la enfermedad dentro de un lapso de 6 meses, o presentaron una reacción no deseada a la terapia previa con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 ciclos anteriores con quimioterapia o terapia biológica. La mediana de cantidad de ciclos terapéuticos anteriores que contenían rituximab fue de dos. La tasa de respuesta global fue de 76% con una mediana de duración de respuesta de 5 meses (29 semanas [IC del 95% 22,1 - 43,1]).

Mieloma múltiple

En un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III según Durie-Salmon). La terapia de primera línea con clorhidrato de bendamustina en combinación con prednisona (BP) se comparó con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). La tolerabilidad en ambos brazos de tratamiento estaba en línea con el perfil de seguridad conocido de los respectivos medicamentos con reducciones de dosis significativamente mayores en el brazo de BP. La posología era clorhidrato de bendamustina 150 mg/m² i.v. en los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. en el día 1, en cada caso, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento se rigió por la respuesta y fue en promedio de 6,8 ciclos en el brazo de BP y 8,7 ciclos en el brazo de MP.

Los pacientes bajo BP tenían una mediana de sobrevida libre de progresión más larga que los pacientes bajo MP (15 meses [IC del 95% 12 - 21] vs. 12 meses [IC del 95% 10 - 14]) (p = 0,0566). El tiempo mediano hasta el fracaso terapéutico fue 14 meses con BP y 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP.

Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11281 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

y 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global fue significativamente distinta (35 meses bajo BP vs. 33 meses bajo MP). La tolerancia en ambos grupos de tratamiento correspondía con el perfil de seguridad conocido del medicamento, donde la dosis en el grupo BP debió ser reducida con una frecuencia significativamente mayor.

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

El tiempo de vida media de eliminación terminal $t_{1/2\beta}$ después de una infusión i.v. de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 28,2 minutos.

Después de una infusión i.v. de 30 minutos, el volumen de distribución central fue de 19,3 l. En condiciones de estado estacionario después de una inyección de bolo i. v., el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5 l.

Más del 95% de la sustancia está unida a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Biotransformación

Una de las principales vías de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi-bendamustina y dihidroxi-bendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxibendamustina por metabolismo hepático, está implicada la isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP). Otra ruta importante del metabolismo de la bendamustina implica conjugación con glutatión.

La bendamustina no inhibe in vitro a CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4.

Eliminación

La media del aclaramiento total después de una infusión i.v. de 30 minutos de 120 mg/m² de superficie corporal en 12 pacientes fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se halló en la orina dentro de las 24 horas. Las cantidades excretadas por medio de la orina, resultó el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil-bendamustina. A través de la bilis, se eliminan principalmente metabolitos polares.

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30 - 70% de afección tumoral del hígado e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), la farmacocinética no estaba alterada. Respecto de $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y aclaramiento, no se observó una diferencia significativa en pacientes con función hepática y renal normal. AUC y el aclaramiento corporal total son inversamente proporcionales a la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con un aclaramiento de creatinina de > 10 ml/min, incluyendo pacientes dependientes de diálisis,

Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
 Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.



no se mostró diferencia significativa respecto de C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volumen de distribución y aclaramiento con pacientes con función hepática y renal normal.

Pacientes mayores

En los estudios farmacocinéticos, estaban incluidas personas de hasta 84 años. Una mayor edad no influye sobre la farmacocinética de bendamustina.

Datos preclínicos acerca de la seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron los siguientes: Estudios histológicos en perros mostraron hiperemias de mucosa visibles macroscópicamente y sangrados en el tracto gastrointestinal. Los estudios microscópicos revelaron extensas modificaciones del tejido linfático que hacen suponer una inmunosupresión, modificaciones tubulares en riñones y testículos, así como modificaciones atróficas-necróticas del epitelio prostático.

Estudios experimentales en animales mostraron que la bendamustina es embriotóxica y teratogénica. La bendamustina induce aberraciones cromosómicas y es mutagénica tanto *in vivo* como también *in vitro*. En estudios prolongados con ratones hembras, la bendamustina es carcinogénica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia en caso de leucemia linfocítica crónica

Clorhidrato de bendamustina 100 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 4 semanas hasta 6 veces.

Monoterapia en caso de linfomas indolentes no Hodgkin, que no responden a rituximab

Clorhidrato de bendamustina 120 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; cada 3 semanas por lo menos 6 veces.

Mieloma múltiple Clorhidrato de bendamustina 120 - 150 mg/m² de superficie corporal en los días 1 y 2; 60 mg/m² de superficie corporal de prednisona i.v. u oral los días 1 a 4; cada 4 semanas por lo menos 3 veces.

Insuficiencia hepática

En base a los datos farmacocinéticos, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomienda una reducción de la dosis en un 30%.

Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_Phl_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (valores séricos de bilirrubina > 3,0 mg/dl) (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia del clorhidrato de bendamustina en niños aún no se han establecido. Los datos actuales disponibles no son suficientes para hacer una recomendación sobre posología.

Pacientes mayores

No hay indicios de que en pacientes mayores se requieran adaptaciones de las dosis (ver Propiedades farmacocinéticas).

Método de administración

Para infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos (ver sección Medidas de precaución especiales para la eliminación y otras indicaciones para la manipulación).

La infusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

La mala función de la médula ósea está relacionada con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas cayeron a <3,000/ μ l o <75,000/ μ l, respectivamente (ver sección Contraindicaciones).

El tratamiento debe finalizar o retrasarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas cayeron a <3,000/ μ l o <75,000/ μ l, respectivamente. El tratamiento puede continuar después de que los valores de los leucocitos hayan aumentado a > 4,000/ μ l y los valores de plaquetas a > 100,000/ μ l.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza después de 14-20 días con regeneración después de 3-5 semanas. Durante los intervalos de terapia libre se recomienda una monitorización estricta del recuento sanguíneo (ver Advertencias y precauciones).

En caso de toxicidad no hematológica, las reducciones de dosis deben basarse en las peores clasificaciones de CTC en el ciclo anterior. Se recomienda una reducción de dosis del 50% en caso de toxicidad de grado 3 de CTC. Se recomienda una interrupción del tratamiento en caso de toxicidad de grado 4 de CTC.

Si un paciente requiere una modificación de dosis, la dosis reducida calculada individualmente debe administrarse en el día 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_Phl_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver Medidas de precaución especiales para la eliminación y otras indicaciones para la manipulación.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los otros componentes listados en la sección Fórmula cualitativa y cuantitativa - Excipientes.
- Durante el período de Lactancia
- Trastorno grave de la función hepática (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)
- Ictericia
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones severas del hemograma (disminución de los valores de leucocitos y/o plaquetas a < 3.000/ μ l o < 75.000/ μ l respectivamente)
- Intervenciones quirúrgicas mayores dentro de los 30 días anteriores al inicio del tratamiento
- Infecciones, en especial acompañadas de leucocitopenia
- Vacunación contra la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En el caso de una mielosupresión relacionada con el tratamiento, los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina y los neutrófilos deben controlarse al menos semanalmente. Antes de comenzar con el siguiente ciclo terapéutico, es recomendable tener los siguientes valores: leucocitos y/o plaquetas > 4.000/ μ l o > 100.000/ μ l respectivamente.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y fatales con clorhidrato de bendamustina, incluyendo infecciones bacterianas (neumonía, sepsis) e infecciones oportunistas tales como Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), virus de varicela zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con clorhidrato de bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada (<600/ μ l) y recuentos bajos de linfocitos T CD4-positivos (células T auxiliares) (<200/ μ l) durante al menos 7-9 meses después de la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de linfocitos T CD4-positivos son más pronunciadas cuando se combina bendamustina con rituximab. Los pacientes con linfopenia y bajo conteo de células T CD4-positivas después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a infecciones (oportunistas). En el caso de recuentos bajos de células T CD4-positivas (<200 / μ l) se debe considerar la profilaxis con Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP). Todos los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas respiratorios durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen con prontitud los nuevos signos de infección, que incluyen fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción del clorhidrato de bendamustina si hay signos de infecciones (oportunistas).

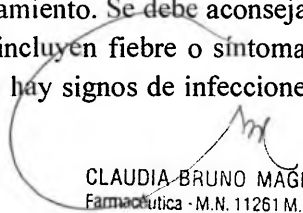
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.



Reactivación de la Hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha ocurrido después de que estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. Algunos casos dieron como resultado insuficiencia hepática aguda o un desenlace fatal. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Los expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados antes de iniciar el tratamiento en pacientes con pruebas positivas de hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y para pacientes que dan positivo en la infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieren tratamiento con clorhidrato de bendamustina deben controlarse estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia (ver Reacciones adversas).

Reacciones cutáneas

Se han notificado varias reacciones cutáneas. Estos eventos incluían sarpullido, reacciones cutáneas severas y exantema bulloso. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), algunos mortales, con el uso de clorhidrato de bendamustina. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe pedir que busquen atención médica inmediatamente si desarrollan estos síntomas. Algunos eventos ocurrieron cuando clorhidrato de bendamustina fue administrado en combinación con otros agentes anticancerosos, de modo que no se conoce la conexión exacta. Cuando se presentan reacciones cutáneas, éstas pueden ser progresivas y empeorar con el avance del tratamiento. En caso de que las reacciones cutáneas sean progresivas, interrumpir o suspender el tratamiento con RIBOMUSTIN®. En caso de reacciones cutáneas graves con sospecha de una conexión causal con el clorhidrato de bendamustina, suspender el tratamiento.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con clorhidrato de bendamustina, se debe controlar estrictamente la concentración de potasio en sangre de pacientes con trastornos cardíacos; con $K^+ < 3,5$ mEq/l, se deben suministrar suplementos de potasio y realizar mediciones de ECG.

Se han notificado casos mortales de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Los pacientes con enfermedad cardíaca concurrente o con antecedentes de enfermedad deben ser observados de cerca.

Náuseas, vómitos

Para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, se puede administrar un antiemético.

Síndrome de lisis tumoral

En pacientes en estudios clínicos, se describió la presencia de síndrome de lisis tumoral en relación con tratamiento con RIBOMUSTIN®. Usualmente, comienza dentro de las 48 horas después de la primera dosis de RIBOMUSTIN® y puede llevar a una insuficiencia renal aguda y a la muerte sin el tratamiento correspondiente. Las medidas preventivas, como la hidratación adecuada, el control estricto de la química sanguínea, en particular

Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

los niveles de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa) deben considerarse antes del tratamiento. Se han notificado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando se administró bendamustina y alopurinol de forma concomitante.

Anafilaxia

Con frecuencia aparecieron reacciones a una infusión de clorhidrato de bendamustina en estudios clínicos. Los síntomas son en general de tipo leve y comprenden fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos aislados, se produjeron reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Se debe consultar a los pacientes después del primer ciclo terapéutico respecto de síntomas que hacen suponer una reacción a una infusión. En caso de pacientes en los que ya hayan experimentado previamente reacciones a la infusión, se deben considerar para los demás ciclos terapéuticos medidas para evitar reacciones graves, por ejemplo, la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.

Los pacientes con reacciones de tipo alérgicas de grado 3 o más graves no fueron expuestos nuevamente al principio activo (“rechallenged”).

Anticoncepción

El clorhidrato de bendamustina es teratógeno y mutagénico.

Las mujeres no deben embarazarse durante el tratamiento. Los pacientes varones no deberán procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Como es posible una infertilidad irreversible, deberán ser aconsejados antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de bendamustina respecto de una conservación de espermatozoides.

Extravasación

Una inyección extravascular debe suspenderse de inmediato. La aguja se debe quitar después de una aspiración corta. A partir de entonces, el área afectada de tejido debe enfriarse. El brazo debe estar elevado. Los tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides no son de beneficio claro.

Interacciones con otros medicamentos y otras interacciones

No se han realizado estudios de interacciones in vivo.

En caso de aplicar RIBOMUSTIN® en combinación con agentes mielosupresores, se puede potenciar la acción de RIBOMUSTIN® y/o de los medicamentos administrados simultáneamente sobre la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o afecte la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de RIBOMUSTIN®.

La combinación de RIBOMUSTIN® con ciclosporina o tacrolimus puede llevar a una excesiva inmunosupresión con el riesgo de una linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos después de una vacunación con una vacuna de virus vivos atenuados.

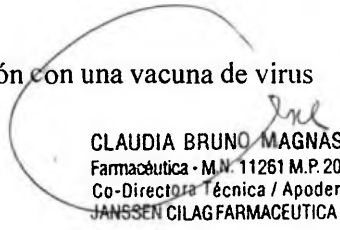
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

vivos y aumentar el riesgo de infección, lo cual puede llevar a la muerte. El riesgo es elevado en pacientes que ya están inmunocomprometidos por su enfermedad de base.

La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP) está implicada en el metabolismo de la bendamustina (ver Propiedades farmacocinéticas). Por ello, pueden aparecer potenciales interacciones con inhibidores de CYP1A2 como, por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes para el uso de RIBOMUSTIN® en embarazadas. En estudios no clínicos, el clorhidrato de bendamustina era letal en embriones y fetos, teratógeno y genotóxico (ver Datos preclínicos acerca de la seguridad). RIBOMUSTIN® no puede usarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. La madre debe ser informada acerca del posible riesgo para el feto. Si es indispensable un tratamiento con RIBOMUSTIN®, o si aparece un embarazo durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca de los riesgos para el niño por nacer y controlada estrictamente. También se debe considerar la posibilidad de un asesoramiento genético.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos antes y durante el tratamiento con RIBOMUSTIN®.

A los hombres tratados con RIBOMUSTIN®, se recomienda no procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo terminado. Antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de una infertilidad irreversible a consecuencia de la terapia con RIBOMUSTIN®, se deberá hacer una consulta acerca de la conservación de esperma.

Lactancia

Como no se sabe si la bendamustina pasa a la leche materna, RIBOMUSTIN® está contraindicado en la lactancia (ver Contraindicaciones). Durante el tratamiento con RIBOMUSTIN®, no se debe amamantar.

Efectos sobre la capacidad de manejo y el uso de máquinas

RIBOMUSTIN® tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado casos de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con RIBOMUSTIN® (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes deben recibir instrucciones de que si experimentan estos síntomas deben

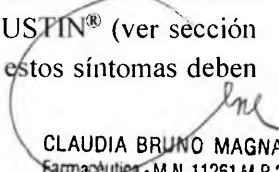
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmaceutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Los efectos colaterales más frecuentes del clorhidrato de bendamustina son efectos colaterales hematológicos (leucopenia, trombopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

En la tabla siguiente se pueden apreciar los datos obtenidos con clorhidrato de bendamustina.

Tabla 1: reacciones adversas en pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina

Clasificación de sistema u órgano MedDRA	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Ocasional ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras veces ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras veces < 1/10.000	Desconocido (frecuencia sobre la base de los datos disponibles no ponderable)
Infecciones e infestaciones	Infección NOS Incluida la infección oportunista (por ejemplo, herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasma benigno, maligno y no especificado (incluso quiste y pólipo)		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			


Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia NOS, trombocitopenia, linfopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia	Pancitopenia	Ruptura de la médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad NOS		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Trastorno de la función cardíaca, por ejemplo, palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastorno de la función pulmonar			Fibrosis pulmonar	Neumonitis Hemorragia alveolar pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, constipación, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva	

Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es

em
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, alteraciones de la piel NOS Urticaria		Eritema, dermatitis, prurito, erupción macular-papular, hiperhidrosis		Síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *
Trastornos de los órganos sexuales y las glándulas mamarias		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos hepatobiliares						Falla hepática
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración	Inflamación de la mucosa, fatiga, fiebre	Dolores, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multi-orgánica	
Estudios	Disminución de la hemoglobina, aumento de creatinina, aumento de urea	Aumento de AST, aumento de ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, hipocalemia				
Desórdenes renales y urinarios						Falla renal

NOS = No especificado de otra manera
 (*= terapia combinada con rituximab)


Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_Phi_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 Farmacéutica - M.N. 11251 M.P. 20286
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ha habido informes aislados de necrosis después de la administración extravascular accidental y el síndrome de lisis tumoral y la anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluida la bendamustina). La neoplasia maligna secundaria puede desarrollarse varios años después de que se haya suspendido la quimioterapia.

Informes de sospecha de reacciones adversas

Informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Después de una única administración de una infusión de 30 minutos de RIBOMUSTIN® cada 3 semanas, la dosis máxima tolerable (MTD) era de 280 mg/m². Se produjeron eventos cardíacos con grado de CTC 2, que correspondían a alteraciones isquémicas del ECG y que se consideraron limitativos de las dosis.

En un estudio posterior con una infusión de 30 minutos de RIBOMUSTIN® en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la MTD era de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis era trombocitopenia de grado 4. La toxicidad cardíaca no era limitante de la dosis en este esquema terapéutico.

Contraindicaciones

No hay un antídoto específico. Se pueden realizar trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o se pueden administrar factores de crecimiento hematológicos como contramedidas eficaces para controlar los efectos secundarios hematológicos.

El clorhidrato de bendamustina y sus metabolitos sólo se pueden dializar en pequeña escala.

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

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

El vial de 26 ml contiene 25 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1, 5, 10 y 20

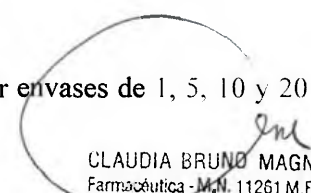
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


CLAUDIA BRUND MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

viales.

El vial de 60 ml contiene 100 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1 y 5 viales.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Almacenar por debajo de 30 °C.

Conservación

El polvo se debe reconstituir **inmediatamente** después de abrir el vial. El concentrado reconstituido se debe diluir inmediatamente con **solución de cloruro de sodio al 0,9%**.

Solución de infusión

Después de la reconstitución y dilución, la solución es química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 °C/60% de humedad relativa ambiente y 2 días de 2 °C a 8 °C en bolsas de polietileno. Desde un punto de vista microbiológico, la preparación debería usarse de inmediato. Si no se usa de inmediato, el usuario es responsable por la duración y las condiciones de conservación previas a la administración.

Otras medidas de precaución para la conservación

Conservar el vial en la caja para preservar el contenido de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido o diluido ver “Conservación” arriba.

Tipo y contenido del recipiente

Vial de 26 ml o 60 ml de vidrio tipo I marrón con tapón de goma y precinto de seguridad de aluminio.

El vial de 26 ml contiene 25 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1, 5, 10 y 20 viales.

El vial de 60 ml contiene 100 mg de clorhidrato de bendamustina. Se pueden adquirir envases de 1 y 5 viales.

Medidas de precaución especiales para la eliminación y otras indicaciones para la manipulación

En el caso de manipular RIBOMUSTIN®, evitar la inhalación y contacto con la piel y las mucosas (usar guantes y vestimenta de protección). Las partes del cuerpo contaminadas se deben enjuagar a fondo con agua y jabón;

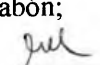
Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

lavar los ojos con solución salina fisiológica. De ser posible, se recomienda trabajar con bancos de seguridad especiales (flujo laminar) con lámina descartable absorbente impermeable a los líquidos. Las colaboradoras embarazadas deben ser excluidas de la manipulación con citostáticos.

El polvo concentrado para solución de infusión se debe reconstituir con agua para fines inyectables, diluir con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de solución de inyección y luego administrar por medio de infusión intravenosa. En este caso, utilizar un método aséptico.

1. Reconstitución

Cada vial de RIBOMUSTIN® con 25 mg de clorhidrato de bendamustina se debe reconstituir en 10 ml de agua para inyección agitando.

Cada vial de RIBOMUSTIN® con 100 mg de clorhidrato de bendamustina se debe reconstituir en 40 ml de agua para inyección agitando.

El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg de clorhidrato de bendamustina por ml y da como resultado una solución clara incolora.

2. Dilución

Una vez que hay una solución clara (por lo general, después de 5-10 minutos), se diluye la dosis total recomendada de RIBOMUSTIN® de inmediato con solución de cloruro de sodio al 0,9 %, para obtener un volumen final de aproximadamente 500 ml.

RIBOMUSTIN® no se puede diluir con otra solución inyectable salvo con solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

3. Administración

La solución se administra como infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos.

Los viales están previstos exclusivamente para un uso único.

El medicamento no utilizado o el material de desecho deben ser descartados de acuerdo con los requerimientos nacionales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.762

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y bioquímica

Elaborado por Cenexi - Laboratoires Thissen S.A.

Rue de la Papyrée 2-6, 1420 Braine-L'Alleud, BÉLGICA

y/o

Oncotec Pharma Produktion

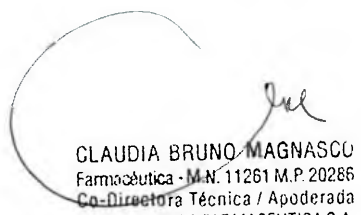
Specialist: LGR

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_BEND_powINJ_Phl_GBR Jan-18_V.2+D-2017-351_5_es



CLAUDIA BRUNO MAGNASCÒ
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.

Producto: RIBOMUSTIN®
Nro de registro: 56.762



PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Am Pharmapark, 06861 Dessau-Roßlau, ALEMANIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Argentina: 0800-122-0238.

Fecha de última revisión:

Specialist: LGR

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_BEND_powINJ_PhI_GBR Jan-18_V.2+D-2017-331_S_es


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
Farmacéutica - M.N. 11261 M.P. 20286
Co-Directora Técnica / Apoderada
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1061-17-2 prospecto ribomustin.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.