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

DISPOSICIÓN Nº 1282

BUENOS AIRES, 02 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012665-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 1282

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripcion 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.

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

DISPOSICIÓN Nº 1282

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 ORIENTAL y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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

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

DISPOSICIÓN Nº 1282

CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripcion 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. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012665-11-7

DISPOSICIÓN Nº: 1282

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1282

Nombre comercial: BENDAMUSTINA ORIENTAL

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA ORIENTAL.

Clasificación ATC: L01AA9.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC. LA EFICACIA RELATIVA PARA LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA CLORAMBUCILO NO HA SIDO ESTABLECIDA. LINFOMA DE NO HODGKIN (LNH): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE NO

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

HODGKIN DE CELULAS B QUE HAYA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O EN UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25ºC. PROTEGIDO DE LA LUZ. EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA ORIENTAL.

Clasificación ATC: L01AA9.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC. LA EFICACIA

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

RELATIVA PARA LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA CLORAMBUCILO NO HA SIDO ESTABLECIDA. LINFOMA DE NO HODGKIN (LNH): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE NO HODGKIN DE CELULAS B QUE HAYA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O EN UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto:

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25ºC. PROTEGIDO DE LA LUZ. EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1282

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1282

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

8. PROYECTO DE PROSPECTO

BENDAMUSTINA ORIENTAL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO
Polvo liofilizado 25 mg y 100 mg

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina Oriental polvo liofilizado 25 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg (equivalente a 25 mg Bendamustina Clorhidrato); Manitol 42,5 mg

Bendamustina Oriental polvo liofilizado 100 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6 mg (equivalente a 100 mg Bendamustina Clorhidrato); Manitol 170 mg

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

Bendamustina Oriental está indicada para el tratamiento de pacientes con LLC. La eficacia relativa para las terapias de primera línea que no sea clorambucilo no ha sido establecida.

Linfoma de No-Hodgkin (LNH):

Bendamustina Oriental está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma de No-Hodgkin de células B que haya progresado durante o dentro de los primeros seis meses de tratamiento con rituximab o en un régimen que contiene rituximab.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia de acción

Grupo terapéutico: agente antineoplásico, alquilante (Código ATC: L01AA9)

Bendamustina es un derivado bifuncional de mecloretamina conteniendo un anillo purínico de benzimidazol. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con restos nucleofílicos ricos en electrones, dando lugar a entrecruzamientos inter catenario de ADN. El enlace covalente bifuncional puede llevar a la muerte celular a través de varias vías. La bendamustina es activo contra células en reposo y células en división. El mecanismo de acción exacto de bendamustina se desconoce.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cámara de Comercio C160-Cap.

Farmacocinética

Absorción

Tras una dosis única de clorhidrato de bendamustina IV, la C_{max} ocurre típicamente al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de bendamustina no se ha estudiado.

Distribución

In Vitro, la unión de bendamustina a las proteínas de suero humano en plasma osciló entre 94 - 96% y fue independiente de la concentración de 1 - 50 µg/mL. Los datos sugieren que no es probable que la bendamustina pueda desplazar o ser desplazada por drogas altamente unidas a proteínas. Las relaciones de sangre a las concentraciones plasmáticas en sangre humana varió desde 0,84 hasta 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100 µg/ml lo que indica que la bendamustina se distribuye libremente en las células de la sangre rojas humanas. En los seres humanos, el volumen medio de distribución en equilibrio fue aproximadamente de 25 L.

Metabolismo

Los datos *in Vitro* indican que bendamustina es metabolizada primariamente vía hidrólisis a metabolitos con actividad citotóxica baja. los estudios *In vitro*, indican que dos metabolitos activos de menor importancia, M3 y M4, son primariamente formados a través de CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en el plasma son de 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la bendamustina.

Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indican que la bendamustina no inhibe el CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5.

La Bendamustina no indujo el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

Ningún estudio de balance de masas se ha realizado en seres humanos. Estudios preclínicos de bendamustina radiomarcada mostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó en las heces. El aclaramiento (clearance) de la bendamustina en los seres humanos es de aproximadamente 700 ml/minuto. Después de una dosis única de 120 mg/m^2 de bendamustina IV durante 1 hora, el t ½ del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. Se espera poca o ninguna acumulación en plasma para bendamustina administrados los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

NORBERTO CASSANI
Apoderado
INTERFARMA S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cédula de Cambio C160-Cap.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m^2 no hubo un efecto significativo de la insuficiencia renal (ClCr 40-80 ml/min, N=31) sobre la farmacocinética de bendamustina. Bendamustina no ha sido estudiado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 40 mL/min.

Estos resultados son sin embargo, limitados, y por lo tanto la bendamustina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con aclaramiento de creatinina < 40 mL/min.

Insuficiencia hepatica

En un análisis farmacocinético de bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m^2 no hubo un efecto significativo de la insuficiencia hepática leve (total bilirrubina ≤ LSN, AST ≥ LSN a 2,5 x LSN y/o fosfatasa alcalina ≥ 5,0 veces el LSN x LSN, N = 26), sobre la farmacocinética de bendamustina. Bendamustina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Estos resultados son, sin embargo, limitados y por lo tanto la bendamustina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Efecto de la edad

La exposición a la bendamustina (medida por ABC y C_{max}) ha sido esudiado en pacientes de 32 a 84 años de edad. La farmacocinética de bendamustina (ABC y C_{max}) no fue significativamente diferente entre pacientes menores o mayores a 65 años de edad.

Efecto del género

La farmacocinética de bendamustina fue similar en pacientes femeninos y masculinos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

- ***Instrucciones de dosificación para leucemia linfocítica crónica (LCC)***

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

NORBERTO CASSANI
...I.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Jefe de Servicio
Gerente de Cuenta G100-Cap.

Retrasos de Dosis, Modificaciones de Dosis y Reinicio de Terapia para LCC:
La administración de Bendamustina debe ser retrasada en el caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa de Grado ≥ 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a Grado ≤ 1 y/o los recuentos en sangre han mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 10^9/L, plaquetas ≥ 75 x 10^9/L].
El tratamiento con Bendamustina puede ser reiniciado a criterio del médico tratante.

Modificaciones de Dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 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 toxicidad clínicamente significativa de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.
El aumento de la dosis en los ciclos posteriores: debe ser considerada a criterio del médico tratante.

- ***Instrucciones de dosificación para Linfoma de No Hodgking (LNH)***

Dosis recomendada: la dosis recomendada es 120 mg/m^2 administrada por vía intravenosa durante 60 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.
Retrasos de Dosis, Modificaciones de Dosis y Reinicio de Terapia para LNH:
La administración de Bendamustina Oriental debe ser retrasada en el caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa de Grado ≥ 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a Grado ≤ 1 y/o los recuentos en sangre han mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) ≥ 1 x 10^9/L, plaquetas ≥ 75 x 10^9/L], Bendamustina Oriental puede ser reiniciada a criterio del médico tratante. Además, la reducción de la dosis puede ser garantizada.
Modificaciones de Dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad 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 toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 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 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

- ***Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa***

Reconstituir asépticamente cada vial de Bendamustina Oriental como se indica a continuación:

NORBERTO CASSANI
Director Técnico
I.T.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Garcia de Cossio 6100-Cap.

- Vial de Bendamustina Oriental polvo liofilizado 25 mg: agregar 5 ml de Agua para inyectables estéril.
- Vial de Bendamustina Oriental polvo liofilizado 100 mg: agregar 20 ml de Agua para inyectables estéril.

Agitar bien para obtener una solución clara, incolora a amarillo pálido con una concentración de 5 mg/mL de bendamustina HCl. El polvo liofilizado debe disolverse completamente. Si se observa material particulado, el producto reconstituido no debe ser usado.

Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (en base a una concentración de 5 mg/mL) e inmediatamente transferir a una bolsa de infusión de 500 mL de Cloruro de Sodio para inyección, 0.9%, USP (solución salina normal). La concentración final resultante de Bendamustina clorhidrato en la bolsa de infusión debe estar dentro de 0.2 – 0.6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de reconstitución. Luego de transferir, mezcle bien los contenidos de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución clara, incolora a ligeramente amarillenta.

Utilizar **Agua para inyectables estéril** para la reconstitución y luego para la dilución **Cloruro de Sodio para inyección 0.9%** como se indica anteriormente.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración siempre que la solución y envase lo permitan. Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo a los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

- ***Estabilidad de la mezcla***

Bendamustina Oriental no contiene conservante antimicrobiano. La mezcla debe ser preparada tan cerca como sea posible del momento de administración del paciente. Una vez diluida con Cloruro de Sodio para inyección, 0.9%, la mezcla final es estable por 24 horas cuando es almacenada refrigerada (2-8°C) o por 3 horas cuando es almacenada a temperatura ambiente (15-30°C) y luz ambiental.
La administración de Bendamustina Oriental debe cumplirse dentro de ese plazo.

CONTRAINDICACIONES

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Gerente de Consejo GICO-Cap.

La Bendamustina Oriental está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la bendamustina o manitol (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión: Los pacientes tratados con Bendamustina Oriental es probable que experimenten mielosupresión. En los dos estudios de LNH, el 98% de los pacientes tuvieron Grado 3-4 de mielosupresión (ver tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron de reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión; cada uno de sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia Grado 3, y neumonía de una infección oportunista.
En el caso de mielosupresión relacionada al tratamiento, monitorear el recuento de leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, fueron monitoreados inicialmente cada semana los recuentos en sangre. Fueron observados nadirs (recuento mas bajo dado en un período de tiempo) hematológicos predominantemente en la tercer semana de terapia. Nadirs hematológicos pueden requerir retrasos de dosis si la recuperación de los valores recomendados no han ocurrido hasta el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del próximo ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9$/L y el recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9$/L.

Infección: Infección, incluyendo neumonía y sepsis, ha sido reportado en pacientes en ensayos clínicos y en reportes post-comercialización. La infección ha sido asociada con hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con mielosupresión siguiendo un tratamiento con Bendamustina Oriental son más susceptibles a infecciones. Los pacientes bajo tratamiento con Bendamustina deberían ser advertidos de contactar a un médico si tienen síntomas o signos de infección.

Reacciones a la infusión y Anafilaxia: Reacciones a la infusión y anafilaxia a la Bendamustina Oriental han ocurrido frecuentemente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen, fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea (rash). En raros casos han ocurrido reacciones severas anafilácticas y anafilactoides, particularmente en el segundo y siguiente ciclo de terapia. Monitorear clínicamente y discontinuar el medicamento en caso de reacciones severas. E recomendable detectar síntomas sugestivos de reacciones anafilácticas luego de la infusión del primer ciclo. Los pacientes que experimentaron Grado 3 o reacciones tipo alérgicas peores no fueron re expuestos normalmente. Deberían ser consideradas medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoides, en ciclos siguientes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión de Grado 1 ó 2. En

NORIBERTO PASSANI
Director Técnico
LIL S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Gerente de Gestión 0100-Cap.

pacientes con reacciones a la infusión de Grado 3 ó 4 debería considerase la discontinuación.

Síndrome de lisis tumoral: El síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento de Bendamustina ha sido reportado en pacientes en ensayos clínicos y en reportes de post-comercialización. El inicio tiende a ser dentro del primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, sin intervención, puede conducir a una insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener el estado adecuado del volumen y un monitoreo de cerca de la química sanguínea, particularmente niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol también ha sido usado durante el inicio de la terapia de Bendamustina. Sin embargo puede haber un aumento del riesgo de toxicidad cutánea severa cuando se administran concomitantemente Bendamustina y allopurinol.

Reacciones de piel: una serie de reacciones cutáneas han sido reportadas en ensayos clínicos y reportes de seguridad post-comercialización. Estos eventos han incluido erupción cutánea (rash), reacciones toxicas de piel y exantema ampolloso. Algunos eventos ocurrieron cuando Bendamustina fue dada con otros agentes anticancerosos, entonces la relación precisa con Bendamustina es incierta.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m^2) en combinación con rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica (NET). La NET ha sido reportada por rituximab. Casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y NET, algunos fatales, han sido reportados cuando Bendamustina se ha administrado concomitantemente con allopurinol y otros medicamentos conocidos de causar estos síndromes. La relación con Bendamustina no puede determinarse.

Cuando ocurren reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar en severidad con tratamiento adicional. Por lo tanto, los pacientes con reacciones de la piel deberían ser monitoreados de cerca. Si las reacciones de la piel son severas o progresivas, Bendamustina debe suspenderse o interrumpirse.

Otras Neoplasias malignas: hay reportes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes los cuales se han tratado con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodispiásico, desordenes mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia de Bendamustina no se ha determinado.

Extravasación: hay reportes post-comercialización de extravasación de Bendamustina, resultando en hospitalizaciones, de eritema, tumefacción y dolor. Se deben tomar precauciones para evitar la extravasación, incluyendo monitoreo de sitio de infusión intravenosa de enrojecimiento, hinchazón,

MORBEN CASSANI
DIRECTOR ... I.S.A.

Adrián Arisi Cabañas
Apoderado
Cerrito de Cosejo 6160-Cap.

dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de Bendamustina.

Uso en embarazo: Bendamustina puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Una dosis única intraperitoneal de Bendamustina en ratones y ratas, administrada durante la organogénesis provocó un aumento en la resorción, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso corporal fetal.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

No hay evaluaciones clínicas formales de interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco entre Bendamustina y otros medicamentos que se hayan llevado a cabo. Los metabolitos activos de la Bendamustina, gama-hidroxi bendamustina (M3) y N-desmetil-bendamustina (M4), son formados vía citocromo P450 CYP1A2. Inhibidores de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, tabaquismo) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Si se necesita un tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP1A2, debe usarse con precaución o considerarse tratamientos alternativos.

El rol de los sistemas de transporte activos en la distribución de la bendamustina no ha sido plenamente evaluado. Los datos in vitro indican que la glicoproteína-P, la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), y/u otros transportadores del eflujo pueden tener un rol en el transporte de bendamustina.

Basados en los datos *in vitro* no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo vía las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría de Embarazo D

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, debería ser informad del daño potencial sobre el feto.

Madres lactantes

NORBERTO CASSANI
Apoderado
Dr. Ariel S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cerela de Cuenta 6100-Cap.

No es sabido si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes y a la tumorigenicidad mostrada por bendamustina en los estudios en animales, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco sobre la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Bendamustina no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En estudios de LLC y LNH no hubo diferencias significativas clínicamente en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se han llevado a cabo estudios formales para valorar el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la bendamustina. Bendamustina Oriental debe ser usada con precaución en pacientes con leve o moderada insuficiencia renal. Bendamustina Oriental no debe ser usada con precaución en pacientes con CLCr < 40 mL/ min.

Insuficiencia Hepática

No se han llevado a cabo estudios formales para valorar el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la bendamustina. Bendamustina Oriental no debe ser usada en pacientes con moderada (AST o ALT 2.5-10 X UNL y bilirrubina total 1.5-3 X UNL) o severa (bilirrubina total > 3 X UNL) insuficiencia hepática.

Efecto de género

No se observaron diferencias significativas entre géneros en la incidencia global de reacciones adversas ya sea en los estudios de LLC o LNH.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

La Bendamustina fue carcinogénico en ratones. Después de inyecciones por vía intraperitoneal de 37,5 mg/m^2/día (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja probada) y 75 mg/m^2/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, fueron producidos los sarcomas peritoneal en ratones Jena/femeninos AB. La administración oral de 187.5 mg/m^2/día (62,5 mg / kg / día, la única dosis probada) durante cuatro días indujo carcinomas mamarios y de adenomas pulmonares.

NORBERTO CASSANI
I.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cerrito de Cosejo 0180-Cap.

Bendamustina es un mutágeno y clastógenico.

La Bendamustina fue clastogénico en linfocitos humanos *in vitro* y en células de médula ósea de ratas *in vivo* (aumento de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos) de 37,5 mg / m^2, la dosis más baja ensayada.

Deterioro de la espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total han sido reportados en pacientes varones tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos. En algunos casos puede reaparecer la espermatogénesis en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir solamente varios años después de que la quimioterapia intensiva ha sido descontinuada. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de su capacidad reproductiva.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes con bendamustina son las reacciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad dermatológica (reacciones alérgicas), fiebre y síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos). Las mismas son descriptas en detalle en la sección de Advertencias y Precauciones.

La siguiente Tabal, refleja las reacciones adversas y frecuencia de aparición en los estudios clínicos

Sistema-órgano	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco Común ≥ 1/1000 a <1/100	Raro ≥ 1/10000 a <1/1000	Muy raro <1/10000
Infecciones	Infecciones			Sepsis	Neumonía primaria atípica
Neoplasmas benignos, malignos		Sindrome de lisis tumoral			
Sistema linfático y sangre	Leucopenia, trombocitopenia	Hemorragia, anemia y neutropenia			Hemólisis
Sistema inmune		Hipersensibilidad			
Sistema nervioso		Insomia		Somnolencia, afonía	Disguesia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, sindrome anticolinérgico, desordenes neuroiógicos, ataxia y encefailtis
Desorden		Disfunción	Efusión		Taquicardia

NORBERTO CASSANI
[illegible] S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Oficina de Cosejo 6100-Cap.

La DL_{50} intravenosa de bendamustina HCl es 240 mg/m^2 en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria.

A lo largo de la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida que fue reportada fue de 280 mg/m^2.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis de Bendamustina. El manejo general de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo general, incluyendo monitoreo de parámetros hematológicos y EEGs.

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

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

Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de las soluciones preparadas a partir de Bendamustina Oriental. El uso de guantes y gafas de seguridad se recomienda para evitar la exposición en caso de rotura del vial o derrame accidental. Si una solución de Bendamustina Oriental entra en contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si Bendamustina Oriental entra en contacto con la mucosa, membranas, lave abundantemente con agua.

Procedimientos para la manipulación y eliminación de los fármacos contra el cáncer deben ser considerados. Varias guías en la materia han sido publicadas. No hay acuerdo general en que todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o útiles.

CONSERVACION

Frasco ampolla sin abrir: Puede ser conservado hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Mantener en el envase original hasta el momento de utilizar para protegerlo de la luz.

PRESENTACIONES

- Frasco ampolla monodosis ámbar de Bendamustina Oriental 25 mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un 1 frasco ampolla
- Frasco ampolla monodosis ámbar de Bendamustina Oriental 100 mg. Se expende dentro del estuche conteniendo un 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NORBERTO CASSANI
Director Técnico
I.T.S.A.

Oriental Farmacéutica S.E.S.S.A.
Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cerrito de Cosio 6100-Cap.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº
Director Técnico: Norberto Cassani - Farmacéutico
Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A - García de Cossio 6160 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Rev. 05-2011

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
García de Cossio 6160-Cap.

9. PROYECTO DE ROTULO

BENDAMUSTINA ORIENTAL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 MG
Polvo liofilizado

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Bendamustina Oriental polvo liofilizado 25 mg
Cada frasco-ampolla contiene:
Bendamustina clorhidrato monohidrato 26,1 mg (equivalente a 25 mg Bendamustina Clorhidrato); Manitol 42,5 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: ver prospecto adjunto

USO
Infusión Intravenosa. Se requiere reconstitución y dilución (ver prospecto adjunto)

CONSERVACION
Hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Protegido de la luz en su envase original

PRESENTACION
- 1 Frasco ampolla monodosis ámbar de Bendamustina Oriental 25 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°
Director Técnico: Norberto Cassani – Farmacéutico

NORBERTO CASSANI
[illegible] I.S.A.

Especial Farmacéutica I.E.S.S.A.
Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Cerca de Cosejo 0130-Cap.

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A - García de Cossio 6160 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Rev. 05-2011

Lote:
Vencimiento:

NORBERTO CASSANI
I.C.I.S.A.

Adrián Ariel Cebañas
Apoderado
García de Cossio 6160-Cap.

77 1282

BENDAMUSTINA ORIENTAL

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 MG

Polvo liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina Oriental polvo liofilizado 100 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6 mg (equivalente a 100 mg Bendamustina Clorhidrato); Manitol 170 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: ver prospecto adjunto

USO

Infusión Intravenosa. Se requiere reconstitución y dilución (ver prospecto adjunto)

CONSERVACION

Hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Protegido de la luz en su envase original

PRESENTACION

- 1 Frasco ampolla monodosis ámbar de Bendamustina Oriental 25 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Norberto Cassani - Farmacéutico

Laboratorios Oriental - García de Cossio 6160 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

NORBERTO CASSANI

Adrián Ariel Cabañas

Apoderado

García de Cossio 6160-Cap.

BENDAMUSTINA ORIENTAL

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 MG

Polvo liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina Oriental polvo liofilizado 100 mg

Cada frasco-ampolla contiene:

Bendamustina clorhidrato monohidrato 104,6 mg (equivalente a 100 mg Bendamustina Clorhidrato); Manitol 170 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: ver prospecto adjunto

USO

Infusión Intravenosa. Se requiere reconstitución y dilución (ver prospecto adjunto)

CONSERVACION

Hasta 25°C, con excursiones puede llegar hasta 30°C. Protegido de la luz en su envase original

PRESENTACION

- 1 Frasco ampolla monodosis ámbar de Bendamustina Oriental 25 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Norberto Cassani – Farmacéutico

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A – García de Cossio 6160 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

NORBERTO CASSANI
Farmacéutico
I.C.I.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
García de Cossio 6160-Cap.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012665-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1282, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 ORIENTAL

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA ORIENTAL.

Clasificación ATC: L01AA9.

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

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC. LA EFICACIA RELATIVA PARA LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA CLORAMBUCILO NO HA SIDO ESTABLECIDA. LINFOMA DE NO HODGKIN (LNH): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE NO HODGKIN DE CELULAS B QUE HAYA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O EN UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25ºC. PROTEGIDO DE LA LUZ. EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA ORIENTAL.

Clasificación ATC: L01AA9.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LLC. LA EFICACIA RELATIVA PARA LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA CLORAMBUCILO NO HA SIDO ESTABLECIDA. LINFOMA DE NO HODGKIN (LNH): ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE NO HODGKIN DE CELULAS B QUE HAYA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O EN UN REGIMEN QUE CONTIENE RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto:

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25ºC. PROTEGIDO DE LA LUZ. EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. el Certificado Nº 56624, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 02 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1282

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