



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº

2243

BUENOS AIRES,

07 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000978-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.299.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

UP
d



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

2243

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 147 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.299 y Disposición N° 7240/13, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 61 a 72, para los rótulos, de fojas 73 a 114, para los prospectos y de fojas 115 a 138, para la información para el paciente.

VP
✓



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

DISPOSICIÓN N°

2243

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7240/13 los rótulos autorizados por las fojas 61 a 62 y 67 a 68, los prospectos autorizados por las fojas 73 a 86 y la información para el paciente autorizada por las fojas 115 a 122, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000978-16-3

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2243


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 22413..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7240/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021890-12-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7240/13.	Rótulos de fs. 61 a 72, corresponde desglosar de fs. 61 a 62 y 67 a 68. Prospectos de fs. 73 a 114, corresponde desglosar de fs. 73 a 86. Información para el paciente de fs. 115 a 138, corresponde desglosar de fs. 115 a 122.-

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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


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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 57.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de. **07 MAR. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-000978-16-3

DISPOSICIÓN N° **2243**

Jfs


DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

2/10

22413

PROYECTO DE PROSPECTO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg 07 MAR. 2016
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico
Código ATC: L01AA09


INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Bemux® está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Linfoma no Hodgkin (LNH)

Bemux® para inyección está indicado en el tratamiento de pacientes con LNH indolente de células B que ha progresado durante o dentro de los 6 meses de tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

1

LABORATORIOS-RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

22413

Mieloma múltiple

Bendamustina está indicada para terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durle-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol de tipo purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilos eletrofilicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con regiones nucleofílicas ricas en electrones dando como resultado enlaces cruzados entre las hebras de ADN. El enlace covalente bifuncional puede llevar a la muerte celular por varias vías. Bendamustina actúa tanto sobre las células en reposo como también en proceso de división. El mecanismo exacto de bendamustina aún se desconoce.

FARMACODINÁMICA

En base al análisis farmacocinético / farmacodinámico de los datos de los pacientes adultos con LNH, las nauseas aumentan con el incremento de Cmax de bendamustina.

Electrofisiología cardíaca:

El efecto de bendamustina en el intervalo QTc se evaluó en 53 pacientes con linfoma de células NHL indolente y linfoma de células del manto en el día 1 del ciclo 1, después de la infusión intravenosa de rituximab de 375 mg / m² y seguido de una infusión intravenosa de bendamustina de 90 mg / m² / día durante 30 minutos. No se detectaron medias de cambios mayores a 20 milisegundos hasta una hora después de la infusión. El potencial de efectos retardados sobre el intervalo QT después de una hora no fue evaluado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

La unión de bendamustina a las proteínas plasmáticas del suero humano oscila entre el 94% y 96%, y es independiente de la concentración de 1-50 µg/mL. No es

probable que bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre humana osciló entre 0.84 a 0.86 sobre un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL indicando que la bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos.

En un estudio de balance de masas, los niveles de radiactividad en plasma se mantuvieron durante un mayor período de tiempo que las concentraciones plasmáticas de bendamustina, gamma hidroxibendamustina (M3), y N desmetilbendamustina (M4). Esto sugiere que hay materiales derivados de bendamustina (detectados a través del marcador radiactivo), que se eliminan rápidamente y tienen una vida media más larga que bendamustina y sus metabolitos activos.

La media del volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de bendamustina fue de aproximadamente 20 a 25 L. La media del volumen de distribución en estado estacionario de la radiactividad total fue de aproximadamente 50 L, lo que indica que ni bendamustina ni la radiactividad total son ampliamente distribuidos en los tejidos.

Metabolismo

Información publicada sobre estudio *in vitro* indica que la bendamustina se metaboliza principalmente vía hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica, monohidroxi (HP1) y dihidroxi (HP2) bendamustina. Dos metabolitos activos menores, M3 y M4, se forman principalmente vía CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 en relación con el compuesto original, respectivamente, sugiriendo que la actividad citotóxica se debe principalmente a bendamustina.

Los resultados de un estudio de balance de masa en humanos confirman que bendamustina se metaboliza ampliamente a través de la hidrólisis, oxidación, y de reacciones de conjugación.

Según la bibliografía consultada, bendamustina no inhibió a CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5 en estudios *in vitro* utilizando microsomas de hígado humano. Bendamustina no indujo el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

La recuperación media de la radioactividad total en pacientes con cáncer después de una infusión IV de [¹⁴C] clorhidrato de bendamustina fue de aproximadamente 76% de la dosis. Aproximadamente el 50% de la dosis se recuperó en la orina y aproximadamente el 25% de la dosis se recuperó en las heces. La excreción urinaria fue confirmada como una vía relativamente menor de eliminación de bendamustina, con aproximadamente 3,3% de la dosis recuperada en la orina como droga madre. Menos del 1% de la dosis se recuperó en la orina como M3 y M4, y menos del 5% de la dosis se recuperó en la orina como HP2.

El clearance de bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis simple de bendamustina intravenosa de 120 mg/m² durante 1 hora, la vida media del compuesto original es aproximadamente 40 min. La vida media de eliminación terminal de M3 y M4 es aproximadamente 3 horas y 30

minutos respectivamente. Se espera poca o ninguna acumulación de bendamustina en plasma, administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional de bendamustina no hay efecto significativo de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de bendamustina. La bendamustina no se ha estudiado en pacientes con aclaramiento de creatinina <40 mL / min. Estos resultados son sin embargo limitados, y por lo tanto bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia renal moderada. El clorhidrato de bendamustina no debe ser utilizado en pacientes con aclaramiento de creatinina <40 mL / min.

Insuficiencia hepática

Según la bibliografía consultada no hubo efectos significativos de la insuficiencia hepática leve sobre la farmacocinética de bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg / m². Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no debe ser usada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10x LSN y bilirrubina total 1.5-3x LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto de la edad

La exposición a bendamustina (medida por AUC y C_{máx}) ha sido estudiada en pacientes adultos de 31 a 84 años. La farmacocinética de bendamustina (AUC y C_{máx}) no fue significativamente distinta entre pacientes menores a los 65 años y aquellos con una edad igual o superior a 65 años.

Efecto de género

La farmacocinética de bendamustina fueron similares en los pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad, y/o eficacia de bendamustina no ha sido establecido. Según publicaciones, los pacientes japoneses (n=6) tuvieron una exposición media 40% más alta que aquellos que no lo eran y recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia en la seguridad y eficacia de bendamustina en pacientes Japoneses no ha sido establecida.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Bendamustina se administra por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos en varias dosis, ya sea solo (monoterapia) o en combinación con otros medicamentos.

No debe iniciarse el tratamiento si los glóbulos blancos (leucocitos) se encuentran por debajo de 3000 células/µl o si su recuento de plaquetas está por debajo de 75000 células/µl. Su médico determinará estos valores a intervalos regulares.

2243

- **Dosificación para LLC**

Dosificación recomendada:

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

Retrasos de la dosis, modificaciones y reinicio del tratamiento para LLC:

En caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o mayor, de relevancia clínica, debe retrasarse la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad no hematológica sea de grado 1 o menor y/o el recuento sanguíneo haya mejorado (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9$ /L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ /L), se puede reiniciar con bendamustina a criterio del médico responsable. Además, puede justificarse una reducción de la dosis.

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

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor de importancia clínica, reducir la dosis a 50 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento escalonado de la dosis en los ciclos posteriores se puede considerar a la discreción del médico responsable.

- **Dosificación para LNH**

Dosificación recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta 8 ciclos.

Retrasos de la dosis, modificaciones y reinicio del tratamiento para LNH

En caso de toxicidad hematológica grado 4 o no hematológica grado dos o mayor, de relevancia clínica, debe retrasarse la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad hematológica se recuperé hasta grado 1 o menor y el recuento sanguíneo haya mejorado (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9$ /L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ /L), se puede reiniciar con bendamustina a criterio del médico responsable. Además, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis hasta 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de

grado 3 o mayor se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

- **Mieloma múltiple**

Dosificación recomendada:

La dosis recomendada es de 120 a 150 mg/m² administrados por vía intravenosa en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, repetido al menos 3 veces.

Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso) vía oral o intravenoso en los días 1 – 4.

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son menores a 3000/ μ l o 75000/ μ l, respectivamente. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos hayan subido a más de 4000/ μ l y las plaquetas a más de 100000/ μ l.

Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa

- Reconstituir asépticamente cada vial de Bendamustina clorhidrato de la siguiente manera:

- Vial de BEMUX® 25 mg: Añadir 10 ml de agua estéril para inyección.
- Vial de BEMUX® 100 mg: Añadir 40 ml de agua estéril para inyección.

Agitar bien para lograr una solución clara e incolora a amarillo pálido con una concentración de bendamustina clorhidrato de 2,5 mg/mL. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 5 minutos. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Si se observan partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basada en una concentración de 2,5 mg/mL) y transferir inmediatamente a una bolsa de infusión de 500mL de 0,9% de Cloruro de Sodio. Luego de transferirla, mezclar los componentes de la bolsa de infusión.

Use agua estéril para inyección, para la reconstitución y luego 0,9% cloruro de sodio inyectable para la dilución. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.

Inspeccione visualmente la jeringa llena y la bolsa de infusión preparada para garantizar la ausencia de partículas visibles antes de la administración. La mezcla debe ser una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

Cualquier solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con los procedimientos institucionales de los antineoplásicos.

Estabilidad

BEMUX® no contiene ningún conservante antimicrobiano. La mezcla debe prepararse tan pronto como sea posible del momento de la administración. Una vez diluida con 0,9% de cloruro de sodio, la mezcla final es estable por 48 horas cuando se almacena refrigerada (2-8°C) o por 3,5 horas cuando se almacena a luz

y temperatura ambiente (25°C). La administración de bendamustina debe completarse durante este periodo.

Administración, conservación y manejo

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones preparadas a partir de bendamustina. Se recomienda el uso de guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de bendamustina toma contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si bendamustina toma contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

CONTRAINDICACIONES

BEMUX® está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al clorhidrato de bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

Bendamustina causó mielosupresión severa (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en dos estudios NHL. Tres pacientes (2%) murieron a causa de reacciones adversas relacionadas con mielosupresión; uno por sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3, y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. En los estudios clínicos publicados se observaron nadirs hematológicos principalmente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos y / o reducciones de dosis si la recuperación de los valores recomendados no se ha producido para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del próximo ciclo de terapia, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a $1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a $75 \times 10^9/L$.

Infecciones

Se ha reportado infección, incluyendo neumonía, sepsis, shock séptico, hepatitis y muerte en pacientes adultos y pediátricos en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mielosupresión bajo tratamiento con bendamustina son más susceptibles a infecciones. Se les recomienda a estos pacientes contactarse con un médico si tienen síntomas o signos de infección.

2243

Los pacientes tratados con bendamustina están en riesgo de reactivación de infecciones incluyendo (pero no limitado a) la hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis, y el herpes zoster. Los pacientes deben someterse a las medidas adecuadas (incluida la vigilancia clínica y de laboratorio, profilaxis y tratamiento) para la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Reacciones a la infusión y anafilaxias

Las reacciones a la infusión de clorhidrato de bendamustina suelen ocurrir comúnmente en estudios clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y rash. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente durante el segundo y los siguientes ciclos de terapia. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y discontinuar la terapia en caso de reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes por síntomas que indiquen reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas de grado 3 o mayor no volvieron a ser sometidos a la terapia. En los ciclos posteriores deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides, en pacientes que hayan experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2 previamente. Suspender bendamustina para los pacientes con reacciones a la infusión de grado 4. Considere la posibilidad de interrupción en casos de reacciones a la infusión de grado 3, considerando beneficios, riesgos y cuidados de apoyo.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con bendamustina. El inicio tiende a ser dentro del primer ciclo de tratamiento y, sin intervención, puede llevar a insuficiencia renal aguda y muerte. Entre las medidas preventivas se incluye hidratación vigorosa, monitoreo cuidadoso de la química sanguínea, especialmente de los niveles de potasio y ácido úrico. También se utilizó alopurinol durante el comienzo del tratamiento con bendamustina. Sin embargo, puede existir un aumento del riesgo de toxicidad cutánea cuando bendamustina y alopurinol se administran en forma concomitante.

Reacciones cutáneas

Se han reportado una serie de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyeron rash, reacciones tóxicas de la piel y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron cuando bendamustina se administró en combinación con otros agentes anticancerígenos.

En un estudio de bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica (NET). NET ha sido reportado para rituximab. Se han reportado casos, algunos fatales, de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y NET cuando bendamustina se administró de manera concomitante con alopurinol y otras medicaciones conocidas por causar estos síndromes. No se puede determinar la relación con bendamustina.

Cuando ocurren reacciones en la piel, la severidad puede ser progresiva y en aumento con la continuación del tratamiento. Por lo tanto, pacientes con reacciones

en la piel deben ser monitoreados cuidadosamente. Si las reacciones cutáneas son severas o progresan, bendamustina debe suspenderse o discontinuarse. 2243

Otras neoplasias malignas

Hay reportes de enfermedades malignas y premalignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con bendamustina no ha sido determinada.

Extravasación

Hay reportes postmarketing de extravasaciones de bendamustina que resultaron en hospitalización debido a eritemas, marcada hinchazón, y dolor. Se deberán tomar precauciones para evitar la extravasación, asegurar un buen acceso venoso antes de iniciar la infusión e incluir monitoreo del sitio de infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección, y necrosis durante o después de la administración de BEMUX®.

Toxicidad embrionaria

BEMUX® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Dosis intraperitoneales individuales de bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causó un aumento de resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y la disminución del peso corporal fetal.

PRECAUCIONES


Interacción con otros medicamentos

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales de interacciones farmacocinéticas entre bendamustina y otras drogas. Los metabolitos activos de bendamustina, gama-hidroxi-bendamustina (M3) y N-desmetil-bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (ej.: fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Inductores de CYP1A2 (ej.: omeprazol, el tabaquismo) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de los activos metabólicos. Se debe tener precaución, o considerar tratamientos alternativos si se necesita tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP1A2.

El rol de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no ha sido completamente evaluado. Información *in vitro* sugiere que la glicoproteína P, proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) y otros transportadores de eflujo podrían cumplir alguna función en el transporte de bendamustina.

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

Empleo en poblaciones específicas



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

22613

Embarazo

BEMUX® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una sola dosis a animales preñados. Se debe aconsejar a las mujeres evitar quedar embarazadas mientras reciben BEMUX® y durante 3 meses después de que la terapia se ha detenido. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a los hombres que recibieron BEMUX® utilizar un método anticonceptivo confiable por el mismo período de tiempo.

Según la bibliografía consultada, dosis intraperitoneales simples de bendamustina desde 210 mg/m² (70 mg/kg) administradas en ratones durante la organogénesis, causaron un aumento de resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, paladar hendido, costillas accesorias y deformidades de la columna vertebral) y disminución del peso corporal de los fetos.

No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con la droga, debe ser advertida sobre el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bendamustina se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes y a la tumorigenicidad de bendamustina, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la eficacia de bendamustina en pacientes pediátricos. Estudios clínicos publicados de fase 1/2 indican que bendamustina fue evaluada en pacientes pediátricos con leucemia. El perfil de seguridad de bendamustina en pacientes pediátricos fue consistente con aquel observado en adultos, y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El estudio incluía pacientes pediátricos de 1-19 años de edad con leucemia aguda reincidente o refractaria, incluyendo 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Se administró bendamustina como infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg/m². En el estudio mencionado, la farmacocinética de bendamustina fue evaluada a dosis de 90 y 120 mg / m² en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años. El clearance ajustado a la media geométrica de la superficie corporal fue de 14.2 L/h/m². La exposición (AUC₀₋₂₄ y C_{máx}) a bendamustina en pacientes pediátricos luego de una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fue similar a aquella en adultos administrados con la misma dosis.

Empleo en ancianos

No se evidencian diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre pacientes geriátricos (de 65 años o más) y pacientes más jóvenes.

Empleo en insuficiencia renal

No se han realizado estudios que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de bendamustina. BEMUX® debe ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe usarse en pacientes con CrCL < 40 mL/min.

Empleo en insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bendamustina. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. BEMUX® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST 2.5-10x LSN y bilirrubina total 1.5-3x LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto del género

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre géneros en la incidencia general de las reacciones adversas.

Repercusiones sobre la capacidad de manejo y para operar máquinas

No se realizaron estudios respecto de las repercusiones sobre la capacidad de manejo y la capacidad para operar maquinaria. Durante el tratamiento con bendamustina, sin embargo, se informó acerca de ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. Debe advertirse a los pacientes evitar las actividades potencialmente peligrosas como el manejo de un vehículo y la operación de máquinas, en caso de que noten los correspondientes efectos colaterales.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Bendamustina es mutagénica y clastogénica.

Se ha reportado espermatogénesis deteriorada, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes varones tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros medicamentos. En algunos casos la espermatogénesis puede volver en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir sólo varios años después de que la quimioterapia intensiva ha sido discontinuada. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de su capacidad reproductiva.

Se aconseja a los hombres que reciben tratamiento con bendamustina, no concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de iniciar el tratamiento, busque asesoramiento sobre el almacenamiento de esperma debido a la posibilidad de infertilidad permanente.

REACCIONES ADVERSAS

Se reportaron reacciones adversas de acuerdo con los Criterios de toxicidad Común (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) v2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) que ocurrieron con una frecuencia mayor al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%), y vómitos (16%).

Las reacciones adversas serias que se manifestaron en más del 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía.

Reacciones adversas que se manifestaron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con el tratamiento de bendamustina fueron hemólisis, trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Otras reacciones adversas frecuentes

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, fatiga, escalofríos, malestar, debilidad, dolor en el sitio de infusión, dolor de pecho y edema periférico

Infecciones e infestaciones: sinusitis, infección, neumonía, herpes simple, herpes zoster, candidiasis oral, nasofaringitis y neutropenia febril

Trastornos del sistema cardiovascular: taquicardia, insuficiencia cardíaca

Trastornos del sistema digestivo: diarrea, constipación, estomatitis, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia y distensión abdominal

Trastornos hematológicos: síndrome mielodiplásico

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y de nutrición: anorexia, deshidratación, disminución del apetito e hipocalcemia

Trastornos musculoesqueléticos: dolor de espalda, artralgia y dolor de hueso.

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, disgeusia y mareo.

Trastornos del sistema respiratorio: infección en el tracto respiratorio superior, fibrosis pulmonar, disnea, dolor faringolaríngeo, sibilancias, congestión nasal y tos.

Trastornos de la piel y las extremidades: sudoración nocturna, hiperhidrosis y dolor en extremidades.

Trastornos del sistema urogenital: insuficiencia renal e infección en el tracto urinario

Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad y depresión

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: rash, prurito y sequedad en la piel

Trastornos vasculares: hipotensión

Anomalías de laboratorio: disminución de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, linfocitos, y neutrófilos.

Según la bibliografía consultada, el 34% de los pacientes que participaron de un estudio, experimentaron aumentos de la bilirrubina. Los pacientes tratados con bendamustina pueden también experimentar cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, debe continuarse con el monitoreo de estos parámetros para asegurarse que no ocurra un deterioro significativo.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de bendamustina. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera

voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia
Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de infusión (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón)

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia

Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson (con alopurinol en forma concomitante y otros medicamentos que se sabe causan el síndrome), necrólisis epidérmica tóxica (con alopurinol en forma concomitante y otros medicamentos que se sabe causan esta condición).

SOBREDOSIFICACION

La DL 50 intravenosa de bendamustina clorhidrato es 240 mg/m² en el ratón y la rata. Las toxicidades incluyen sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultades respiratorias.

La dosis máxima recibida que se reportó fue 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días luego de la dosis. Estos cambios incluyeron prolongaciones del QT, taquicardia sinusal, desviaciones de ST y T y bloqueo fascicular anterior izquierdo. Las enzimas cardíacas y las fracciones de inyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce un antídoto específico para BEMUX®. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de soporte general, incluyendo monitoreo de parámetros hematológicos y ECGs.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

22403

Envase con 1 frasco ampolla de BEMUX®.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

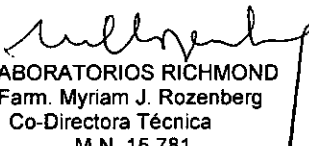
**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 57299**

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

2263

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

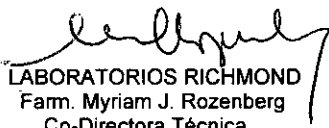
PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 57.299


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

22613


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal ·
(1427)

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR

Fecha de última revisión...


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.


PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57.299



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal
(1427)**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión...


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira-Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



2243

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BEMUX®

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualicuantitativa

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.


- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento fue recetado para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos se agudiza, o si nota algún efecto adverso que no aparece en este prospecto, por favor hable con su médico o farmacéutico.

1. ¿QUÉ ES BEMUX® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Bendamustina se usa para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (medicamentos citotóxicos).

Bendamustina se usa solo (monoterapia) o en combinación con otras medicinas para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Leucemia linfocítica crónica en los casos en que la quimioterapia combinada con fludarabina no es apropiada para usted.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



2263

- Linfoma no Hodgkin, para pacientes que no respondieron o solo lo hicieron brevemente al tratamiento con rituximab.
- Mieloma múltiple, en los casos en que altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre, o terapias conteniendo talidomida o bortezomib no sean apropiadas.

2. ¿QUÉ NECESITO SABER ANTES DE TOMAR BEMUX®?


No tome BEMUX® si:

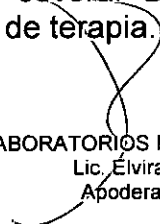
- Si es hipersensible (alérgico) a bendamustina clorhidrato o cualquiera de los ingredientes de BEMUX®.
- Si está amamantando.
- Si tiene insuficiencia hepática severa (daño a las células funcionales del hígado)
- Si tiene coloración amarillenta en la piel o el blanco de los ojos causado por problemas hepáticos o de la sangre (ictericia).
- Si tiene gravemente alterado el funcionamiento de la médula ósea (depresión de la médula ósea) e importantes cambios en el número de glóbulos blancos y plaquetas en sangre (valores de células blancas y/o trombocitos < 3.000 /µl o < 75.000 / µl, respectivamente).
- Si ha tenido grandes operaciones quirúrgicas en menos de 30 días antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene alguna infección, especialmente una acompañada por una reducción de los glóbulos blancos (leucopenia).
- En combinación con vacunas contra la fiebre amarilla.

Tenga especial cuidado con BEMUX®:

- en caso de reducción en la capacidad de la médula ósea para reemplazar células sanguíneas. Debe realizarse un chequeo del número de glóbulos blanco y plaquetas antes de empezar el tratamiento con BEMUX®, antes de cada ciclo subsiguiente y en los intervalos entre los ciclos de tratamiento.
- en caso de infecciones. Contacte a su médico si tiene signos de infección incluyendo fiebre o síntomas pulmonares.
- en caso de reacciones en la piel durante el tratamiento con bendamustina. Estas reacciones pueden aumentar en severidad.
- en caso de enfermedades cardíacas existentes (ej: ataque cardíaco, dolor de pecho, perturbación severa del ritmo cardíaco).
- en caso de que advierta algún dolor, sangre en la orina o una reducción en la cantidad de orina. Cuando su enfermedad es muy grave, su cuerpo puede no ser capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerígenas muertas. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede causar insuficiencia renal y problemas cardíacos dentro de las 48 horas de la primer dosis de bendamustina. Su médico será consciente de ello y puede darle otros medicamentos que ayuden a prevenirlo.
- en caso de reacciones de hipersensibilidad o alergia severa. Debe prestar atención a las reacciones a la infusión luego del primer ciclo de terapia.

2


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



2243

Se aconseja a los hombres que reciben tratamiento con bendamustina, no concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de iniciar el tratamiento, busque asesoramiento sobre el almacenamiento de esperma debido a la posibilidad de infertilidad permanente.

En caso de extravasación (inyección involuntaria en el tejido por fuera de los vasos sanguíneos) se debe interrumpir inmediatamente la inyección. La aguja debe retirarse después de una breve aspiración. A partir de entonces el área afectada del tejido debe ser enfriada. El brazo debe ser elevado. No está claro el beneficio de los tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides.

Tomando otras medicinas

Por favor consulte con su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos obtenidos sin receta.

Si BEMUX® se usa en combinación con otros medicamentos que inhiben la formación de la sangre en la médula ósea, este efecto sobre la médula ósea puede intensificarse.

Los medicamentos citostáticos pueden disminuir la efectividad de las vacunas de virus vivos. Además, los medicamentos citostáticos aumentan el riesgo de una infección después de la vacunación con vacunas de virus vivos (ej: vacunación viral).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Bendamustina puede causar daño genético y ha causado malformaciones en estudios en animales. No debe usar bendamustina durante el embarazo a menos que así lo haya indicado su médico. En caso de tratamiento debe consultar a su médico sobre el riesgo de posibles efectos adversos para el niño por nacer y se recomienda buscar una opinión genética.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz antes y durante el tratamiento con bendamustina. Si se produce un embarazo durante su tratamiento con bendamustina debe informar inmediatamente a su médico y busque un consejo genético.

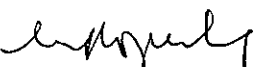
Lactancia

No debe tomar Bendamustina durante la lactancia. Si el tratamiento es necesario, debe discontinuar la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otro medicamento.

Conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni maneje máquinas si experimenta efectos secundarios, como mareos y falta de coordinación.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

3


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



22413

3. USO APROPIADO DE BEMUX®

Bendamustina se administra por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos en varias dosis, ya sea solo (monoterapia) o en combinación con otros medicamentos. No debe iniciarse el tratamiento si los glóbulos blancos (leucocitos) se encuentran por debajo de 3000 células/ μ l o si su recuento de plaquetas está por debajo de 75000 células/ μ l. Su médico determinará estos valores a intervalos regulares.

Leucemia linfocítica crónica

BEMUX® 100 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los días 1 + 2
Repetir el ciclo luego de 4 semanas hasta 6 veces	

Linfoma no Hodgkin

BEMUX® 120 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los días 1 + 2
Repetir el ciclo luego de 3 semanas al menos 6 veces	

Mieloma múltiple

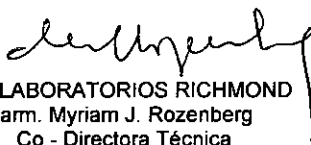
BEMUX® 120 - 150 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los días 1 + 2
Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso) vía oral o intravenoso.	en los días 1 - 4
Repetir el ciclo luego de 4 semanas al menos 3 veces	

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son menores a 3000/ μ l o 75000/ μ l, respectivamente. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos hayan subido a más de 4000/ μ l y las plaquetas a más de 100000/ μ l.

Insuficiencia renal o hepática

BEMUX® debe ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe usarse en pacientes con CrCL < 40mL/min.

BEMUX® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. BEMUX® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

4


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aptoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



22413

Modo de administración

El tratamiento con BEMUX® debe llevarse a cabo únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le dará la dosis exacta de BEMUX® y tomará las precauciones necesarias.

Su médico le administrará la solución para perfusión después de la preparación según lo prescrito. Se administra la solución en una vena en forma de infusión durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No hay límite de tiempo establecido para el tratamiento con bendamustina. La duración del tratamiento depende de su respuesta al mismo y de su enfermedad.

Si usted está preocupado o tiene alguna pregunta respecto del tratamiento con bendamustina, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

Si olvida usar BEMUX®

Si se olvida una dosis de bendamustina, su médico probablemente mantenga el esquema dosificación habitual.

Si usted deja de usar BEMUX®

Su médico decidirá si interrumpir el tratamiento o cambiar a una preparación diferente.

Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE BEMUX®?

Se reportaron reacciones adversas de acuerdo con los Criterios de toxicidad Común (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) v2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) que ocurrieron con una frecuencia mayor al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%), y vómitos (16%).

Las reacciones adversas serias que se manifestaron en más del 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía.


Reacciones adversas que se manifestaron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con el tratamiento de bendamustina fueron hemólisis, trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Otras reacciones adversas frecuentes

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, fatiga, escalofríos, malestar, debilidad, dolor en el sitio de infusión, dolor de pecho y edema periférico

Infecciones e infestaciones: sinusitis, infección, neumonía, herpes simple, herpes zoster, candidiasis oral, nasofaringitis y neutropenia febril

Trastornos del sistema cardiovascular: taquicardia, insuficiencia cardíaca


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



22413

Trastornos del sistema digestivo: diarrea, constipación, estomatitis, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia y distensión abdominal

Trastornos hematológicos: síndrome mielodiplásico

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y de nutrición: anorexia, deshidratación, disminución del apetito e hipocalcemia

Trastornos musculoesqueléticos: dolor de espalda, artralgia y dolor de hueso.

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, disgeusia y mareo.

Trastornos del sistema respiratorio: infección en el tracto respiratorio superior, fibrosis pulmonar, disnea, dolor faringolaríngeo, sibilancias, congestión nasal y tos.

Trastornos de la piel y las extremidades: sudoración nocturna, hiperhidrosis y dolor en extremidades.

Trastornos del sistema urogenital: insuficiencia renal e infección en el tracto urinario

Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad y depresión

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: rash, prurito y sequedad en la piel

Trastornos vasculares: hipotensión

Anomalías de laboratorio: disminución de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, linfocitos, y neutrófilos.

Según la bibliografía consultada, el 34% de los pacientes que participaron de un estudio, experimentaron aumentos de la bilirrubina. Los pacientes tratados con bendamustina pueden también experimentar cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, debe continuarse con el monitoreo de estos parámetros para asegurarse que no ocurra un deterioro significativo.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de bendamustina. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia


Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones

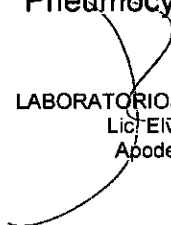
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de infusión (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón)

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia

Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

6


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aboderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



22413

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson (con alopurinol en forma concomitante y otros medicamentos que se sabe causan el síndrome), necrólisis epidérmica tóxica (con alopurinol en forma concomitante y otros medicamentos que se sabe causan esta condición).

Si alguno de los efectos adversos se vuelve grave, o si nota algún efecto adverso que no está listado en este prospecto, por favor consulte con su médico.

5. MODO DE CONSERVACIÓN

- Mantener fuera del alcance de los niños
- No usarlo luego de la fecha de vencimiento, que figura en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

6. PRESENTACIÓN

Envase con 1 frasco ampolla de BEMUX®.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 57299**

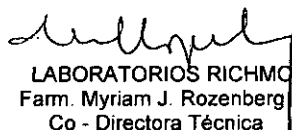
*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
responde 0800-333-1234"*


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.**

7



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Fecha de revisión última.....”



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

8



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada