



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

**DISPOSICIÓN N° 3019**

**BUENOS AIRES, 31 MAY 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011707-11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ERIOCHEM 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 Estados Unidos de Norteamérica (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. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

**DISPOSICIÓN N° 3019**

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 transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

*[Handwritten signature and mark]*



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

**DISPOSICIÓN N° 3019**

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

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

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

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

*[Firma manuscrita]*



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

en la norma legal vigente.

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. 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. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-011707-11-6

DISPOSICIÓN N°: **3019**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL  
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **3 0 1 9**

Nombre comercial: ERIOTIB.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA,  
DEPARTAMENTO PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERIOTIB.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: BENDAMUSTINA INYECTABLE ES UNA DROGA ALQUILANTE INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC). NO SE HA ESTABLECIDO UNA EFICACIA RELATIVA RESPECTO A LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA OTRA QUE EL CLORAMBUCILO. LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B (LNH) QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE



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

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O REGIMENES QUE CONTENGAN RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

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 TIPO I AMBAR, CON TAPON GOMA Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERIOTIB.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: BENDAMUSTINA INYECTABLE ES UNA DROGA ALQUILANTE INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC). NO SE HA ESTABLECIDO UNA EFICACIA RELATIVA RESPECTO A LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA OTRA

g



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

QUE EL CLORAMBUCILO. LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B (LNH) QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O REGIMENES QUE CONTENGAN RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I AMBAR, CON TAPON GOMA Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **3 0 1 9**

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

"2012. Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano."



**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 **3019**

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

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



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

**ANEXO III**

**CERTIFICADO**

Expediente Nº: 1-0047-0000-011707-11-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3019, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por ERIOCHEM 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: ERIOTIB.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA, DEPARTAMENTO PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERIOTIB.



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

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: BENDAMUSTINA INYECTABLE ES UNA DROGA ALQUILANTE INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC). NO SE HA ESTABLECIDO UNA EFICACIA RELATIVA RESPECTO A LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA OTRA QUE EL CLORAMBUCILO. LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B (LNH) QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O REGIMENES QUE CONTENGAN RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

5, Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I AMBAR, CON TAPON GOMA Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

↩



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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ERIOTIB.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: BENDAMUSTINA INYECTABLE ES UNA DROGA ALQUILANTE INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC). NO SE HA ESTABLECIDO UNA EFICACIA RELATIVA RESPECTO A LAS TERAPIAS DE PRIMERA LINEA QUE NO SEA OTRA QUE EL CLORAMBUCILO. LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B (LNH) QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O REGIMENES QUE CONTENGAN RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I AMBAR, CON TAPON GOMA Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

"2012. Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano."



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

Forma de conservación: CONSERVAR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ERIOCHEM S.A. el Certificado N° **56718**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 31 MAY 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3019**

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

3019

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

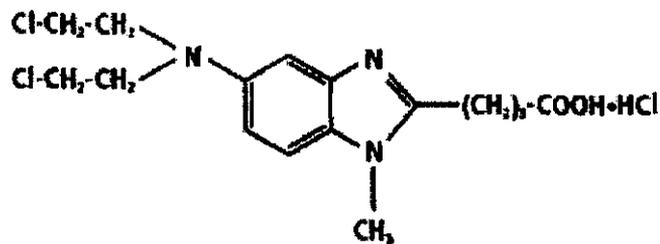


**ERITIB**  
**CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**  
Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa  
25 mg y 100 mg  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

**INFORMACION PARA EL MEDICO**  
FORMULA cuali-cuantitativa:

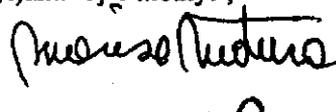
Cada frasco ampolla de Bendamustina Eriochem de	25 mg	100 mg
Contiene:		
Clorhidrato de Bendamustina	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

**Fórmula estructural de Clorhidrato de Bendamustina**



**Nombre químico:**  
1H-benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1 methyl-,  
monohydrochloride.

  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

  
Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019  
M. A. T.  
FOLIO Nº  
49  
MESA DE ENTRADAS



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**Formula molecular**

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2.HCl$

**Peso molecular:** 471.37

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

**INDICACIONES Y USO**

Bendamustina inyectable es una droga alquilante indicada para el tratamiento de pacientes con:

Leucemia linfocítica crónica (LLC). No se ha establecido una eficacia relativa respecto a las terapias de primera línea que no sea otra que el clorambucilo.

Linfoma no Hodgkin indolente de células B (LNH) que ha progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o regímenes que contengan rituximab.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Mecanismo de acción**

Bendamustina es un derivado de la mecloretamina bifuncional que contiene un anillo benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con partes nucleofílicas ricas en electrones dando como resultado uniones cruzadas de ADN. El enlace bifuncional covalente puede llevar a la muerte celular a través de varios caminos. La Bendamustina es activa en contra de las células que se dividen y en contra las inactivas. El mecanismo exacto de acción de Bendamustina permanece desconocido.

**Farmacocinética**

**Absorción**

Luego de una dosis única IV de clorhidrato de Bendamustina, la  $C_{max}$  ocurre típicamente al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

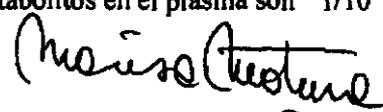
**Distribución**

*In vitro*, el enlace de Bendamustina a las proteínas plasmáticas humanas varió entre 94-96% y fue independiente de la concentración de 1-50  $\mu g/ml$ . La información sugiere que no es probable que Bendamustina se desplace o sea desplazada por drogas que se unen altamente a las proteínas. La sangre en proporciones de concentración plasmática en sangre humana varió de 0.84 a 0.86 sobre una variación de concentración de 10 a 100  $\mu g/ml$  lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos humanos. En humanos, el volumen de distribución en estado estable ( $V_{ss}$ ) fue de aproximadamente 25 L.

**Metabolismo**

La información *in vitro* indica que la Bendamustina es principalmente metabolizada a través de hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Los estudios *in vitro* indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través de CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en el plasma son 1/10 y

  
Bioq. María Elisa Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

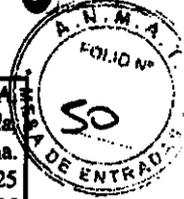
  
Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.

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

#### Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en humanos. Los estudios preclínicos con Bendamustina radiomarcada demostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó por excreción principalmente en heces.

El clearance de Bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis única de 120 mg/m<sup>2</sup> de Bendamustina IV durante 1 hora el intermediario t<sub>1/2</sub> del compuesto madre es aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente t<sub>1/2</sub> de M3 y M4 son aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente.

Se espera una escasa o ninguna acumulación plasmática para la Bendamustina administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

#### Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de población de Bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m<sup>2</sup> no hubo un efecto significativo de la insuficiencia renal (Cl Cr 40-80 mL/min, N=31) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no se ha estudiado en pacientes con Cl Cr < 40 ml/min.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, la Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con Cl Cr < 40 ml/min.

#### Insuficiencia hepática

En un análisis farmacocinético de población de Bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m<sup>2</sup> no hubo un efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total <= LSN, AST >= LSN a 2,5 × LSN y/o ALP >= LSN a 5,0 × LSN, N=26) sobre la farmacocinética de la Bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Sin embargo estos resultados son limitados, y por lo tanto, Bendamustina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. La Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10 × LSN y bilirrubina total 1,5-3 × LSN) o severa (bilirrubina total > 3 × LSN).

#### Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición a Bendamustina (medido por AUC y C<sub>max</sub>) en pacientes de edades entre 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C<sub>max</sub>) no fue significativamente diferente entre los pacientes menores que o mayores de 65 años de edad.

#### Efecto del género

La farmacocinética de la Bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos.

#### Efecto de la raza

El efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina no se ha establecido. Basado en una comparación de un estudio cruzado, los sujetos japoneses (n=6) tuvieron en

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



exposiciones promedio que fueron 40% más altas que los sujetos no japoneses que recibieron la misma dosis. La importancia de esta diferencia sobre la seguridad y eficacia de Bendamustina en sujetos japoneses no se ha establecido.

#### Farmacocinética/Farmacodinamia

Basado en análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de datos de pacientes con LNH, se observó una correlación entre náuseas y  $C_{max}$  de Bendamustina.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Instrucciones de dosificación para LLC

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada es  $100 \text{ mg/m}^2$  administrada en forma intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.

#### Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia para LLC:

La administración de Bendamustina se debe retrasar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado a  $\leq$  grado 1 y/o los recuentos hematológicos se han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA)  $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ], Bendamustina puede ser reiniciado según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Las modificaciones de la dosis por toxicidad hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a  $50 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor ocurre, reducir la dosis a  $25 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Las modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor clínicamente significativa reducir la dosis a  $50 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo. Se puede considerar la administración escalonada de la dosis nuevamente en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante.

#### Instrucciones de dosificación para LNH

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada es  $120 \text{ mg/m}^2$  administrados de manera intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por hasta 8 ciclos.

#### Retraso de la dosis, modificaciones de la dosis y reiniciación de la terapia por LNH:

La administración de Bendamustina se debe postergar en el caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa  $\geq$  grado 2. Una vez que la toxicidad no hematológica se ha recuperado a  $\leq$  grado 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [Recuento de Neutrófilos Absoluto (RNA)  $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ], se puede reiniciar Bendamustina según el criterio del médico tratante. Además, se debe garantizar la reducción de la dosis.

Las modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis a  $90 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 4 ocurre, reducir la dosis a  $60 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Las modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a  $90 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 3 o mayor ocurre, reducir la dosis a  $60 \text{ mg/m}^2$  en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Molura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



#### Reconstitución/preparación para administración intravenosa

- Reconstituir asépticamente cada vial de ERIOTIB 25 mg con 5 ml de Agua Estéril para Inyección y el vial de 100 mg con 20 mL de Agua Estéril para Inyección. Agitar bien para que se forme una solución clara, de incolora a amarillo pálido con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/mL. El polvo liofilizado se debe disolver por completo en 5 minutos. Si se observan partículas extrañas, el producto reconstituido no se debe utilizar.
- Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basado en una concentración de 5 mg/ml) y transferir de inmediato a una bolsa de infusión de 500 mL de Solución de Cloruro de Sodio 0,9% (salina normal). Como alternativa a la Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% (salina normal), se puede tener en cuenta una bolsa de infusión de 500 ml de Dextrosa 2,5 % / solución de Cloruro de Sodio 0,45%. La concentración final de clorhidrato de bendamustina en la bolsa de infusión debe estar dentro de los 0,2 – 0,6 mg/mL.
- La solución reconstituida se debe transferir a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferir, mezclar completamente los contenidos de la bolsa de infusión. El preparado debe ser una solución clara e incolora a levemente amarilla.
- Usar Agua Estéril para Inyección para la reconstitución y luego Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.
- Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas extrañas y decoloración previa a la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Se debe desechar toda porción sin utilizar de acuerdo con los procedimientos institucionales para antineoplásicos.

#### Estabilidad del preparado

Bendamustina no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla se debe preparar tan pronto como sea posible al momento de la administración al paciente.

Una vez diluida con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o con Solución de Dextrosa al 2,5%/Solución de Cloruro de Sodio 0,45% la mezcla final es estable durante 24 horas cuando se almacena refrigerado a (2-8° C), o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30° C) y luz ambiente. Se debe completar la administración de Bendamustina dentro de este período.

#### CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por Ej., reacciones de anafilaxia y anafilactoides) a bendamustina o manitol.

Bioq. María Rosa Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

*Marisa Iris Motura*

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019



ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Mielosupresión**

Los pacientes tratados con Bendamustina son más propensos a experimentar mielosupresión. En los dos estudios LNH, 98% de los pacientes tuvieron mielosupresión grado 3-4 (ver Tabla 4). Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión; cada uno debido a sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En el caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, monitorear leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hgb), y neutrófilos de cerca. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos se monitorearon cada semana inicialmente. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Los nadires hematológicos pueden requerir demoras en la dosificación si no se ha producido la recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Previo a la iniciación del siguiente ciclo de terapia, el RNA debe ser  $\geq 1 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75 \times 10^9/L$ .

**Infecciones**

Se ha registrado infección, incluyendo neumonía y sepsis en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. Se ha asociado la infección con la hospitalización, shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con Bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión que siguen la terapia con Bendamustina contactar a su médico si presentan síntomas o signos de infección.

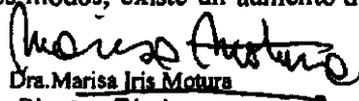
**Reacciones a la infusión y anafilaxia.**

Las reacciones a la infusión de Bendamustina se han producido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y reacciones cutáneas. En raras instancias la anafilaxia severa y reacciones anafilactoides han ocurrido, particularmente en el segundo y ciclos subsiguientes de la terapia. Monitorear clínicamente y discontinuar la droga por reacciones severas. Se debe preguntar a los pacientes acerca de síntomas sugerentes de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones de tipos alérgicas de grado 3 o peores no volvieron a ser expuestos. Se deberían considerar medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en ciclos subsecuentes en pacientes que han experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2. Se debe considerar la discontinuidad en pacientes con reacciones a la infusión grado 3 o 4.

**Síndrome de Lisis Tumoral**

Se ha registrado el Síndrome de Lisis Tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina en pacientes en ensayos clínicos y en informes post-marketing. El comienzo tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento con Bendamustina y, sin intervención, puede conducir a la falla renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener adecuadamente el estado de volumen y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, particularmente los niveles de potasio y ácido úrico. También se ha utilizado el alopurinol durante el inicio de la terapia con Bendamustina. De todos modos, existe un aumento del

  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

  
Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

riesgo de toxicidad severa de la piel cuando Bendamustina y alopurinol se administran concomitantemente.

**Reacciones de la piel**

Se ha registrado un número de reacciones de la piel en ensayos clínicos y en informes de seguridad post-marketing. Estos eventos han incluido erupción, reacciones tóxicas de piel y exantema bulloso. Algunos eventos se produjeron cuando se administró Bendamustina en combinación con otros agentes anticáncer, de manera tal que la relación precisa con Bendamustina es incierta.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se ha registrado NET por rituximab. Se han registrado casos de Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y NET, algunos fatales, cuando se administró Bendamustina concomitantemente con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

En donde se producen reacciones de la piel, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad con el posterior tratamiento. Por esto, se debe monitorear de cerca a los pacientes con reacciones severas en la piel. Si las reacciones de piel son severas o progresivas, se debe detener o discontinuar Bendamustina.

**Otras enfermedades malignas**

Existen informes de enfermedades pre-malignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que se han tratado con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia con Bendamustina no se ha determinado.

**Uso en el embarazo**

Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las dosis simples intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causaron un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales, y disminución en el peso corporal fetal.

**REACCIONES ADVERSAS**

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 349 pacientes que participaron en un ensayo activamente-controlado (N=153) para el tratamiento de LLC y dos estudios de grupo único (N=176) para el tratamiento de LNH indolente de células B. Debido a que los ensayos clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variadas, los promedios de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los promedios en ensayos clínicos de otra droga, y puede no reflejar los promedios observados en la práctica.

Se han asociado las siguientes reacciones adversas serias con Bendamustina en ensayos clínicos y se discuten en mayor detalle en otras secciones.

- Mielosupresión
- Infecciones
- Reacciones a la infusión y anafilaxia
- Síndrome de Lisis Tumoral

*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Bióq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

- Reacciones de la piel

Otras enfermedades malignas.

#### Experiencia de ensayos clínicos en LLC

La información que se describe más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 153 pacientes. Bendamustina se estudió en un ensayo activo-controlado. La población era de 45-77 años de edad, 63% masculinos, 100% blancos, y que no tuvieron tratamiento previo para LLC. Todos los pacientes comenzaron el estudio a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Se registraron las reacciones adversas de acuerdo al Criterio Común de Toxicidad v 2.0. (CCT v 2.0.) del Instituto Nacional de Cáncer (INC). En el estudio clínico aleatorio de LLC, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo Bendamustina que ocurrieron con una frecuencia mayor que 15% fueron pirexia (24%), náusea (20%) y vómito (16%).

Otras reacciones adversas observadas frecuentemente en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad bucal; somnolencia; tos; constipación; dolor de cabeza; inflamación de la mucosa y estomatitis.

Se registró empeoramiento de la hipertensión en 4 pacientes tratados con Bendamustina en el estudio clínico aleatorio de LLC y ninguno se trató con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como crisis hipertensivas y se manejaron con medicación oral y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevan a estudiar la discontinuidad de los pacientes que reciben Bendamustina fueron hipersensibilidad (2 %) y pirexia (1 %).

La Tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, sin considerar su atribución, que se registraron en  $\geq 5\%$  de pacientes en cualquiera de los dos grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio LLC.

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.

Clase de órgano del sistema	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado %
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náusea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómito	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				

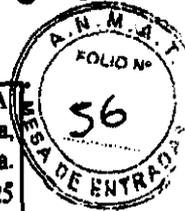
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Mótura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



**Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas que se produjeron en estudio clínico aleatorio LLC en al menos 5% de los pacientes.**

Clase de órgano del sistema	Número (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambuclo (N=143)	
Término preferencial	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado %
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simple	5 (3)	0	7 (5)	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
<b>Metabolismo y trastornos nutricionales</b>				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la Tabla 2 se describen los valores de las pruebas de laboratorio hematológicas de grado 3 y 4 mediante el grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio de LLC. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores vistos en pacientes tratados con Bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos a 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina comparado con 6% de pacientes que recibieron clorambucilo.

*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Biol. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019

**ERIOCHEM**

ERIDCHEM S.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

**Tabla 2: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Clorambucilo en el estudio clínico aleatorio para LLC.**

Anormalidades de laboratorio	Bendamustina N=150		Clorambucilo N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de linfocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el estudio clínico aleatorio LLC, 34% de los pacientes tuvieron incrementos de la bilirrubina, algunos sin elevaciones significativas asociadas de AST y ALT. En 3% de los pacientes hubo un aumento de la bilirrubina de grado 3 o 4. Los aumentos de AST y ALT de grado 3 o 4 fueron limitados a 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con Bendamustina pueden también sufrir cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, se debe continuar con el monitoreo de estos parámetros para asegurar que no ocurra un deterioro significativo.

#### Experiencia de ensayos clínicos en LNH

La información descripta más adelante refleja la exposición a Bendamustina en 176 pacientes con LNH indolente de células B tratado en dos estudios de grupo único. La población tenía de 31 a 84 años de edad, 60% masculinos, y 40% femeninos. La distribución de razas fue de 89% blancos, 7% negros, 3% hispanicos, 1% otros y < 1% asiáticos. Estos pacientes recibieron Bendamustina a una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> de forma intravenosa en los días 1 y 2 por hasta 8 ciclos de 21 días.

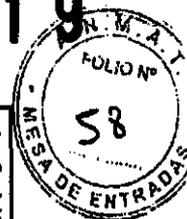
En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas producidas en al menos 5% de los pacientes con LNH, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ( $\geq 30\%$ ) fueron náusea (75%), fatiga (57%), vómito (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas grado 3 o 4 más comunes ( $\geq 5\%$ ) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una registrada en 5% de los pacientes.

*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Blaq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019

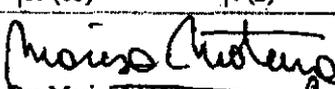
**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

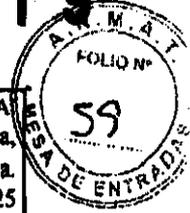
**Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)**

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*	
	Todos los grados	Grados 3/4
*Los pacientes pueden haber registrado más de 1 reacción adversa. NOTA: Los pacientes cuentan una sola vez en cada categoría de término preferido y una vez en cada categoría del sistema de clasificación de órganos.		
<b>Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa</b>	176 (100)	94 (53)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	13 (7)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómito	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad bucal	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el lugar de la infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)

  
Biq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

  
Dra. Marisá Iris Mómra  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)**

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*		
	Término preferencial	Todos los grados	Grados 3/4
Sinusitis		15 (9)	0
Neumonía		14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril		11 (6)	11 (6)
Candidiasis Oral		11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis		11 (6)	0
<b>Investigaciones</b>			
Disminución de peso		31 (18)	3 (2)
<b>Trastornos de metabolismo y nutrición</b>			
Anorexia		40 (23)	3 (2)
Deshidratación		24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito		22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia		15 (9)	9 (5)
<b>Trastorno músculoesqueléticos y de tejido conectivo</b>			
Dolor de espalda		25 (14)	5 (3)
Artralgia		11 (6)	0
Dolor en las extremidades		8 (5)	2 (1)
Dolor de hueso		8 (5)	0
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza		36 (21)	0
Vértigos		25 (14)	0
Disgeusia		13 (7)	0
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>			
Insomnio		23 (13)	0
Ansiedad		14 (8)	1 (<1)
Depresión		10 (6)	0
<b>Trastorno respiratorios, torácicos y mediastinales</b>			
Tos		38 (22)	1 (<1)
Díscnea		28 (16)	3 (2)
Dolor faringo-laríngeo		14 (8)	1 (<1)
Ronquido		8 (5)	0
Congestión nasal		8 (5)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motina  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



**Tabla 3: Reacciones adversas no-hematológicas que se producen en al menos 5 % de los pacientes con LNH tratados con Bendamustina según sistema de clasificación de órganos y término preferencial (N=176)**

Sistema de clasificación de órganos	Número de (%) pacientes*		
	Término preferencial	Todos los grados	Grados 3/4
Erupción		28 (16)	1 (<1)
Prurito		11 (6)	0
Sequedad de la piel		9 (5)	0
Sudoración nocturna		9 (5)	0
Hiperhidrosis		8 (5)	0
Trastornos vasculares			
Hipotensión		10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4 se describen toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado de CCT, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados. Los valores químicos de laboratorio clínicamente importantes que eran nuevos o empeoraron con respecto a los valores de referencia y ocurrieron en >1% de los pacientes a grado 3 o 4, en pacientes con LNH tratados en ambos estudios de grupo único combinados fueron hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

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

Variable hematológica	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grados 3/4
Linfocitos disminuidos	99	94
Leucocitos disminuidos	94	56
Hemoglobina disminuida	88	11
Neutrófilos disminuidos	86	60
Plaquetas disminuidas	86	25

En ambos estudios, las reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, fueron registradas en 37% de los pacientes que recibieron Bendamustina. Las reacciones adversas serias más comunes que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia y neumonía. Otras reacciones adversas serias importantes registradas en los ensayos clínicos y/o experiencia post-marketing fueron falla renal aguda, falla cardíaca, hipersensibilidad, reacciones en la piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico. Las reacciones adversas serias relacionadas con las drogas registradas en los ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones a la infusión. Las reacciones adversas que ocurrieron con menor frecuencia pero

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.


**ERIOCHEM**
**ERIOCHEM S.A.**

 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

posiblemente relacionadas con Bendamustina fueron hemólisis, disgeusia/trastorno del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis, y necrosis de la piel.

#### Experiencia Post-Marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de post-aprobación de Bendamustina. Debido a que estas reacciones son registradas voluntariamente de una población de medida incierta, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: anafilaxia y reacciones en el sitio de la inyección o infusión incluyendo prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Las reacciones de la piel incluyendo SSJ y TEN se produjeron cuando se administró Bendamustina junto con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes.

#### INTERACCIONES CON DROGAS

No se han llevado a cabo evaluaciones formales clínicas de las interacciones farmacocinéticas medicamentosas entre Bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y N-desmetil-Bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por Ej., Fluvoxamina, ciprofloxacina) poseen el potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por Ej., omeprazol, el fumar) poseen el potencial para disminuir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina e incrementar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o considerar tratamientos alternativos, si es necesario el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores CYP1A2.

El rol de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina no ha sido completamente evaluado. La información *in vitro* sugiere que la P-glicoproteína, proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) y otros transportadores de eflujo pueden tener un rol en el transporte de Bendamustina

Basado en la información *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

##### *Embarazo categoría D*

Bendamustina puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. Una dosis única de Bendamustina desde 210 mg/m<sup>2</sup> (70 mg/kg) en ratones administrada durante la organogénesis causó un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, fisura del paladar, costilla accesoria y deformidades espinales) y disminuyó el peso corporal fetal. Esta dosis no pareció ser materno tóxica y no se evaluaron dosis más bajas. La repetición de la dosificación intraperitoneal en ratones en los días 7-11 de gestación dio como resultado un aumento en las resorciones desde 75 mg/m<sup>2</sup> (25 mg/kg) y un aumento en las anomalías desde 112,5 mg/m<sup>2</sup> (37,5 mg/kg), similares a

Bioq. María Elena Rouge  
 Apoderada  
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
 Directora Técnica  
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

aquellos vistos después de la administración intraperitoneal única. La dosis intraperitoneal única de Bendamustina desde 120 mg/m<sup>2</sup> (20 mg/kg) en ratas, administrados en los días 4, 7, 9, 11, o 13 causaron letalidad embrionaria y fetal como lo indicó el aumento en las resorciones y la disminución de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas [efecto en la cola, cabeza y herniación de los órganos externos (exonfalo)] e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en ratas a las que se les administró la dosis. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras la está tomando, se debe advertir al paciente del riesgo potencial para el feto.

**Madres durante la lactancia**

No se sabe si la droga se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes y a la tumorigenicidad demostrada para Bendamustina en estudios en animales, se debe tomar una decisión en cuanto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

**Uso en pediatría**

La seguridad y efectividad de Bendamustina en los pacientes pediátricos no se ha establecido.

**Uso en geriatría**

En estudios de LLC y LNH, no hubo diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre pacientes geriátricos (> / = 65 años de edad) y más jóvenes.

**Leucemia linfocítica crónica**

En un estudio clínico aleatorio de LLC, 153 pacientes recibieron Bendamustina. El promedio de respuesta completa para pacientes menores de 65 años de edad fue del 70% (n = 82) para Bendamustina y del 30% (n=69) para clorambucilo. El promedio de respuesta completa para pacientes de 65 años o de más edad fue del 47% (n=71) para Bendamustina y 22% (n=79) para clorambucilo. En pacientes menores de 65 años de edad, la media de supervivencia sin progreso fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo. En pacientes de 65 años o mayores, la media de supervivencia sin progreso fue de 12 meses en el grupo Bendamustina y 8 meses en el grupo clorambucilo.

**Linfoma no-Hodgkin**

La eficacia (Promedio de Respuesta Completa y Duración de Respuesta) fue similar en pacientes < 65 años de edad y pacientes > / = 65 años. Independientemente de la edad, todos de los 176 pacientes experimentaron por lo menos una reacción adversa.

**Insuficiencia renal**

No se han llevado cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Bendamustina no se debe utilizar en pacientes con clearance de creatinina < 40 ml/min.

**Insuficiencia hepática**

No se han llevado a cabo estudios formales que evalúen el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina se debe utilizar con

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,

Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10 × límite superior normal (LSN) y bilirrubina total 1.5-3 × LSN) o severa (bilirrubina total > 3 LSN).

**Efecto sobre el género**

No se observaron diferencias clínicas entre géneros en las incidencias totales de reacciones adversas en ninguno de los estudios de LLC o de LNH.

**Leucemia linfocítica crónica**

En el estudio clínico aleatorio LLC, el tasa de respuesta completa (TRC) para hombres (n=97) y mujeres (n=56) en el grupo Bendamustina fue de 60% y 57%, respectivamente.

La TRC para hombres (n=90) y mujeres (n=58) en el grupo clorambucilo fue de 24% y 28%, respectivamente. En este estudio, la media de supervivencia sin progreso para hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y 6 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo. Para mujeres, la media de supervivencia sin progreso fue de 13 meses en el grupo de tratamiento con Bendamustina y 8 meses en el grupo de tratamiento con clorambucilo.

**Linfoma no Hodgkin**

Las farmacocinéticas de Bendamustina fueron similares en pacientes masculinos y femeninos con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicas relevantes entre géneros en eficacia (TRC y DR).

**SOBREDOSIS**

La DL<sub>50</sub> de clorhidrato de Bendamustina es de 240 mg/m<sup>2</sup> en ratón y rata. Las toxicidades incluyeron sedación, temblor, ataxia, convulsiones y distrés respiratorio.

A lo largo de toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida registrada fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. Tres de los cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días después de la dosis.

Estos cambios incluyeron prolongación del QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones de ST y T (dos pacientes) y bloqueo fascicular anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis con Bendamustina. El manejo de la sobredosis debería incluir medidas generales de apoyo, incluyendo monitoreo de los parámetros hematológicos y ECGs.

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****Carcinogenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Luego de inyecciones intraperitoneales a 37,5 mg/m<sup>2</sup>/día (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m<sup>2</sup>/día (25 mg/kg/día) durante 4 días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones femeninos AB/jena. La administración oral de 187,5 mg/m<sup>2</sup>/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es un clastógeno y mutágeno. En un ensayo de mutación bacteriana reversa (ensayo de Ames), se demostró que la Bendamustina aumenta la frecuencia

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

revertida en la ausencia y en presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* y en las células de médula ósea de ratón *in vivo* (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) desde 37,5 mg/m<sup>2</sup>, la dosis más baja evaluada.

Se han registrado deterioro de espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total en pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunas instancias, la espermatogénesis puede retornar en pacientes en remisión, pero esto sólo puede ocurrir varios años después de que se ha discontinuado la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial a sus capacidades reproductivas.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Bendamustina en un ensayo multicéntrico controlado, abierto y aleatorio que compara Bendamustina con clorambucilo. El ensayo se llevó a cabo en 301 pacientes sin tratar previamente con estadio B o C de Binet (estadios I - IV de Rai) con LLC que requería tratamiento. El criterio de la necesidad de tratamiento incluyó insuficiencia hematopoyética, síntomas B, enfermedad rápidamente progresiva o riesgo de complicaciones de linfadenopatía voluminosa. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o transformación a leucemia prolinfocítica fueron excluidos del estudio.

Se equilibró la población de pacientes en los grupos de tratamiento con Bendamustina y con clorambucilo con respecto a las siguientes características de referencia: edad (media 63 vs. 66 años), sexo (63% vs. 61% masculinos), estadio de Binet (71% vs. 69% Binet B), linfadenopatía (79% vs. 82%), agrandamiento del bazo (76% vs. 80%), agrandamiento hepático (48% vs. 46%), médula ósea hiper celular (79% vs. 73%), síntomas "B" (51% vs. 53%), recuento de linfocitos (media 65,7 x 10<sup>9</sup>/L vs. 65.1 x 10<sup>9</sup>/L) y concentración sérica de dehidrogenasa láctica (media 370,2 vs. 388,4 U/L). Noventa y nueve por ciento de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron confirmación inmuno-fenotípica de CLL, (CD5, CD23, y tanto CD19 como CD20 o ambos).

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir Bendamustina a 100 mg/m<sup>2</sup>, administrados de forma intravenosa en un período de 30 minutos en los días 1 y 2, o clorambucilo a 0,8 mg/kg (peso Broca normal) administrados en forma oral en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. El criterio de valoración de la eficacia del promedio de respuesta objetivo y de supervivencia sin progreso se calculó utilizando un algoritmo pre-especificado basado en el criterio del grupo de trabajo del INC para LLC<sup>1</sup>.

Los resultados de este estudio abierto y aleatorio demostraron un promedio más elevado de respuesta completa y de supervivencia sin progreso más extensa para Bendamustina comparada con clorambucilo (ver Tabla 5). Los datos de supervivencia no están desarrollados.

  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

Tabla 5: Datos de eficacia para LLC

	Bendamustina (N=153)	Clorambucilo (N=148)	Valor-p
<b>Índice de Respuesta n(%)</b>			
IC = intervalo de confianza			
* RC se definió como recuento de linfocitos periféricos $\leq 4,0 \times 10^9/L$ , neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ , hemoglobina $> 110g/L$ , sin transfusiones, ausencia de hepatoesplenomegalia palpable, nódulos linfáticos $\leq 1,5$ cm, $< 30\%$ de linfocitos sin nodularidad en médula ósea al menos normocelular y ausencia de síntomas "B". Se requirió el criterio clínico y de laboratorio para mantener un período de al menos 56 días.			
** RNP se definió como se describió para RC con la excepción de que la biopsia de médula ósea muestra nódulos persistentes.			
*** RP se definió como disminución $\geq 50\%$ en el recuento de linfocitos periférico de los valores de referencia pretratamiento y reducción $\geq 50\%$ en linfadenopatía o reducción $\geq 50\%$ en la medida del bazo o hígado, como también de una de las siguientes mejorías hematológicas: neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia, hemoglobina $> 110g/L$ o 50% mejoría sobre los valores de referencia sin transfusiones, por un período de por lo menos 56 días.			
**** SSP se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el progreso o muerte por cualquier causa.			
Índice de respuesta completa	90 (59)	38 (26)	$< 0,0001$
(95% CI)	(51,0; 66,6)	(18,6; 32,7)	
Respuesta completa (RC)*	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta nodular parcial (RNP)**	4 (3)	0	
Respuesta parcial (RP)***	73 (48)	37 (25)	
Supervivencia sin progreso ****			
Media, meses (95% IC)	18 (11,7; 23,5)	6 (5,6; 8,6)	
Índice de riesgo (95% IC)	0,27 (0,17; 0,43)		$< 0,0001$

En la Figura 1 se muestran las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progreso comparando Bendamustina con clorambucilo.

*Marisa Motera*

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motera  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



3019



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 6: Información de eficacia para LNH\*

	Bendamustina (N=100)
IC = intervalo de confianza	
* Evaluación del CRJ se basa en los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional modificados (GTI-CR) <sup>2</sup> . Las modificaciones de GTI-CR especificaron que una médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplían todos los demás criterios de RC sería anotada como RP. No fue necesario que la longitud de las muestras de médula ósea $\geq$ 20 mm	
Índice de respuesta (%)	
Índice de respuesta completa (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64,3; 82,3)
Respuesta completa (RC)	13
Respuesta completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta parcial (RP)	57
Duración de la respuesta (DR)	
Media, meses (95% IC)	9,2 meses
	(7,1; 10,8)

### INFORMACIÓN ÚTIL PARA EL PACIENTE

**Reacciones alérgicas (Hipersensibilidad):** Se les debe informar a los pacientes la posibilidad de reacciones alérgicas leves o graves y para que informen inmediatamente erupción cutánea, hinchazón facial o dificultad para respirar durante o poco después de la infusión.

**Mielosupresión:** Se debe informar a los pacientes la posibilidad de que Bendamustina causará una disminución en los glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Ellos necesitarán un seguimiento frecuente de estos parámetros. Se los debe instruir para que registren dificultad para respirar, fatiga importante, sangrado, fiebre u otros signos de infección.

**Embarazo y lactancia:** Bendamustina puede causar daño fetal. Se debe aconsejar a las mujeres para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y durante 3 meses después de que la terapia con Bendamustina se ha detenido. Los hombres que reciben Bendamustina deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante el mismo período de tiempo. Aconseje a los pacientes para que informen embarazo de inmediato. Aconseje a los pacientes evitar la lactancia mientras estén recibiendo Bendamustina.

**Fatiga:** Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar cansancio y para evitar conducir cualquier vehículo u operar cualquier herramienta peligrosa o maquinaria si ellos experimentan este efecto colateral.

**Náuseas y vómito:** Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar náusea y/o vómito. Los pacientes deben informar náusea y vómito para que se les proporcione el tratamiento sintomático.

Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



**Diarrea:** Advertir a los pacientes que Bendamustina puede causar diarrea. Los pacientes deben informar sobre diarrea al médico de manera tal que se les pueda administrar el tratamiento sintomático.

**Erupción:** Advertir a los pacientes que una erupción leve o picazón puede ocurrir durante el tratamiento con Bendamustina. Advertir a los pacientes que informen inmediatamente la erupción grave o si empeora, o la picazón.

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 / 4658-7777

**CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.**  
Conservar en su envase original. Proteger de la luz

**ERIODIB, 25 mg x 1 frasco ampolla.**

**ERIODIB, 100 mg x 1 frasco ampolla.**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Bibliografía: PDR 2010.

Revisión: Junio 2011.

*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979136  
Fax.: ++ 54 343 4979136



**9. PROYECTO DE ROTULOS**

**ERITIB**

**CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 25 mg.

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA: Clorhidrato de Bendamustina 25 mg, Manitol 42,5 mg.

**POSOLOGÍA:** ver prospecto interior.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Contenido:** 1 frasco ampolla.

EMAMS, Certificado N°:

Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa I. Motura. Fca. y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

*marisolmotura*  
A

*[Signature]*  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 497913  
Fax.: ++ 54 343 497913



**ERITIB**

**CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 100 mg.

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA: Clorhidrato de Bendamustina 100 mg, Manitol 170 mg.

**POSOLOGÍA:** ver prospecto interior.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Contenido:** 1 frasco ampolla.

EMAMS, Certificado Nº:

Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa I. Motura. Fca. y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Bioq. María Elena Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.

3019



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



**ERIoTIB**

**CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 25 mg.

FORMULA: Clorhidrato de Bendamustina 25 mg, Manitol 42,5 mg.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

EMAMS, Certificado N°:

Directora Tca: Marisa I. Motura. Fca y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

**ERIoTIB**

**CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA**

Polvo liofilizado para Solución Inyectable para Infusión Intravenosa 100 mg.

FORMULA: Clorhidrato de Bendamustina 100 mg, Manitol 170 mg.

CONSERVAR A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS HASTA 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la luz

EMAMS, Certificado N°

Directora Tca: Marisa I. Motura. Fca y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

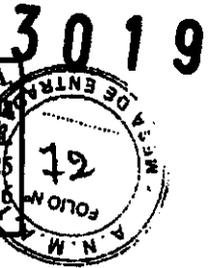
*Marisa Motura*

*[Signature]*  
Bioq. Marisa Irma Rouge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia  
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136



## 10. MÉTODO DE ELABORACIÓN

### ERITIB BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Liofilizado inyectable 25 mg y 100 mg

Cada frasco de ERITIB de	25 mg	100 mg
contiene:		
Bendamustina Clorhidrato	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

#### Descripción detallada del método de elaboración:

Se transcribe un ejemplo para elaborar aproximadamente 1.200 frascos de ERITIB de cada presentación:

#### Presentación de 25 mg:

Materias primas / Insumos	Cantidad
Bendamustina Clorhidrato	30,00 g
Manitol	51,00 g
Alcohol Terbutílico	0,60 Lts *
Agua para Inyectables c.s.p.	2,00 Lts *
Frasco vidrio tubo, color ámbar, tipo I, 8 ml, boca 20 mm	1.200 unidades
Taponos de goma para liofilización	1.200 unidades
Flip Off de aluminio con tapa plástica de 20 mm	1.200 unidades

\*: se eliminan durante el proceso de liofilizado.

*Moriso Motura*

*[Signature]*  
Bioq. María Elena Houge  
Apoderada  
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura  
Directora Técnica  
ERIOCHEM S.A.