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

DISPOSICIÓN Nº 2744

BUENOS AIRES, 09 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014929-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SIDUS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

DISPOSICIÓN Nº 2744

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

Que corresponde autorizar la 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.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 2744

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BENDAMUSTINA SIDUS y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por SIDUS 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 Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º -- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

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

DISPOSICIÓN Nº 2744

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014929-12-4

DISPOSICIÓN Nº: 2744

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2744

Nombre comercial: BENDAMUSTINA SIDUS.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2876, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA SIDUS 25 mg.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6

MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MIELOMA MÚLTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESIÓN A ESTADIO III DE DURIE SALMON) EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATÍA CLÍNICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg, HIDROXIDO DE SODIO/ ACIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH=2.5-3.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC. PROTEGER DE

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

LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA SIDUS 100 mg.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MIELOMA MÚLTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESIÓN A ESTADIO III DE DURIE SALMON) EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATÍA CLÍNICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO CLORHÍDRICO

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

C.S.P. pH=2.5-3.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2744

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

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

ANEXO II

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

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 2744

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

A.N.M.A.T.
FOLIO
40
MESA DE ENTRADAS

2744

SIDUS

BENDAMUSTINA SIDUS

PROYECTO DE PROSPECTO

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 41 2744 MESA DE ENTRADAS

BENDAMUSTINA SIDUS
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 Y 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada frasco ampolla de Bendamustina Sidus 25 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25.0 mg
Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 2.5-3.5
Manitol	42.5 mg

Cada frasco ampolla de Bendamustina Sidus 100 mg contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 2.5-3.5
Manitol	170,0 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Agente antineoplásico, alquilante (Código ATC: L01AA9).

INDICACIONES:

Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (CLL) (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina. Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA:

La Bendamustina es un derivado bifuncional de mecloretamina conteniendo un anillo purínico de benzimidazol. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilo eléctrolíticos. Estos grupos forman enlaces covalentes con restos nucleofílicos ricos en electrones, dando lugar a entrecruzamientos intercatenarios de ADN. El enlace covalente bifuncional puede llevar a la muerte celular a través de varias vías. La bendamustina es

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS 2744

activa contra células en reposo y células en división. El mecanismo de acción exacto de bendamustina se desconoce.

FARMACOCINETICA:
Absorción: Tras una dosis única de clorhidrato de bendamustina IV, la C max. ocurre típicamente al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de bendamustina no se ha estudiado.

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

Metabolismo: Los datos in Vitro indican que la Bendamustina es metabolizada primariamente vía hidrólisis a metabolitos con actividad citotóxica baja. Los estudios in Vitro, indican que dos metabolitos activos de menor importancia, M3 y M4, son primariamente formados a través de CYP1A2. Sin Embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son de 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.
En estudios in Vitro utilizando microsomas hepáticos humanos indican que la Bendamustina no inhibe el CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5.
La Bendamustina no indujo el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6,CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

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

SIDUS S.A.
NESTOR TESORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia renal:

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

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

La bendamustina no debe utilizarse en pacientes con aclaramientos de creatinina < 40 ml/min.

Insuficiencia hepática:

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

La bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto no se recomienda su uso en estos casos.

Estos estudios son limitados y por lo tanto la bendamustina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Efectos de la edad

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

Efectos del género

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

POSOLOGIA

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica: La dosis recomendada de Bendamustina clorhidrato es de 100 mg/m2 de superficie corporal, administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 4 semanas, por un máximo de 6 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para CLL: La administración de bendamustina se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado ≥ 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado (recuento absolutos de neutrófilos, ANC ≥ 1 x 10^9/l, plaquetas ≥ 75 x 10^9/l), se puede reiniciar el

SIDUS S.A.
NESTOR [illegible]
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 44 FECHA DE ENTRADA 2744

tratamiento con bendamustina a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: Para toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m^2, los días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/ m^2 los días 1 y 2.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: Para toxicidad de grado 3 o mayor, significativa desde el punto de vista clínico: reducir la dosis a 50 mg/ m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Puede ser necesario considerar la posibilidad de realizar un aumento progresivo de la dosis en los ciclos posteriores, a criterio del médico a cargo del tratamiento.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin: La dosis recomendada de Bendamustina clorhidrato es de 120 mg/m^2 de superficie corporal, administrados como infusión intravenosa en un lapso de 60 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 3 semanas, por un máximo de 8 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para NHL: La administración de bendamustina se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de grado 4 o una toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado ≥ 2. Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado (recuento absolutos de neutrófilos, ANC ≥ 1 x 10^9/l, plaquetas ≥ 75 x 10^9/l), se puede reiniciar el tratamiento con bendamustina a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis.

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: Para toxicidad de grado 4 reducir la dosis a 90 mg/m^2, los días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: Para toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/ m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/ m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

MODO DE USO

Reconstitución/ Preparación para la administración intravenosa:

Bendamustina Sidus para inyeccion se debe reconstituir y diluir antes de la infusion.

Reconstituir asepticamente cada vial de 100 mg de bendamustina con 20 ml de agua esteril para inyectables USP y cada vial de 25 mg de bendamustina con 5 ml de agua esteril para inyectables USP. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5 *mg/ml* de Clorhidrato de Bendamustina. El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa materia particulada, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Extraer asepticamente el volumen necesario para la dosis requerida *(sobre la base de una concentración de 5 mg/ml)* y transferir inmediatamente a un recipiente para infusion de 500 ml de cloruro de sodio para inyeccion al 0,9% o dextrosa al 2.5% / cloruro de sodio para inyección al

SIDUS S.A.
NESTOR TESSONE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

0,45%. La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusion debe ser de entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitucion. Despues de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua esteril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5% /cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar materia particulada y alteraciones del color antes de la administracion, siempre que la solucion y su recipiente lo permitan.

Eliminar la solución que no se utilice, de acuerdo con los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

Estabilidad de la mezcla

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado que el producto permanece química y físicamente estable durante 3,5 horas a 25 ºC / 60% HR y durante 2 días de 2 ºC a 8 ºC, en bolsas de polietileno. Desde el punto de vista microbiológico, la solución debe usarse inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la bendamustina o el manitol. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la bendamustina o el manitol. (consultar advertencias y precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

• Mielosupresión:

Los pacientes que reciben tratamiento con bendamustina tienen probabilidad de experimentar mielosupresión.

Infecciones: En los dos estudios sobre NHL, el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4. Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión, uno tuvo septicemia neutropénica, otro hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y el tercero neumonia a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento se debe monitorear atentamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clinicos se monitorearon los recuentos sanguineos en todas las semanas al inicio. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercer semana de terapia. Es

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS 2744

posible que los nadires hematológicos requieran una postergación de la dosis si la recuperación hacia los valores recomendados no se ha producido al primer dia del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser ≥ 1 x 10^9/l, plaquetas ≥ 75 x 10^9/l.

Se han informado infecciones incluida neumonia y septicemia en pacientes de ensayos clinicos en informes posteriores a la comercialización. Se ha asociado a las infecciones con internación, el shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con Bendamustina son mas propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico si tiene sintomas o signos de infección.

• Reacciones a la infusión y anafilaxia:

Se han producido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen fiebre, prurito, escalofrios y sarpullido). En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorear clinicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los sintomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión despues de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grade 3 o peores no se los expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas, que incluyen la administración de antihistamínicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grade 1 o 2 relacionadas con la infusión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interrumpir el tratamiento en caso de pacientes que experimenten reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión.

• Sindrome de lisis tumoral:

Se ha informado sindrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con Bendamustina en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del sindrome de lisis tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con Bendamustina y sin intervención podria provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un estado de volumen adecuado y un monitoreo minucioso de la química sanguinea, en especial de los niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol se ha usado tambien durante el inicio de la terapia can Bendamustina pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutanea cuando se administran juntos.

• Reacciones Cutaneas:

Se han informado una serie de reacciones cutaneas en informes de farmacovigilancia y en ensayos clinicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutaneas toxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró

SIDUS S.A.
NESTOR FERSTAE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS 2744

Bendamustina en combinación con otros agentes cancerigenos, por lo tanto, no esta determinada con precisión la relación con Bendamustina.
En un estudio de Bendamustina (90 mg/m^2) en combinación con Rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado casos de sindrome de Stevens-Jhonson, algunos mortales, cuando se administró Bendamustina simultaneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos sindromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.
Cuando se producen reacciones cutaneas, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad si se continua el tratamiento. Por lo tanto se debe monitorear atentamente a los pacientes que presenten reacciones cutaneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de Bendamustina.
• Otras neoplasias malignas:
Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con Bendamustina, que incluyen sindrome mielodisplasico, trastamos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con Bendamustina.
• Extravasación:
Hay reportes post comercialización de extravasación de Bendamustina que resultaron en hospitalización de eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y despues de la administración de Bendamustina.
• Uso durante el embarazo:
La Bendamustina puede producir daño fatal cuando se la administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis unicas intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueleticas y viscerales y una disminución del peso fetal.

REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones, en función de la frecuencia:

Muy frecuentes: afectan a más de 1 cada 10 pacientes
Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

SIDUS S.A.
NESTOR TOSSO
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raros: Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
No conocido: no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (necrosis) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravascular). Si se administra el producto fuera de un vaso, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias de la administración de esta forma pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel.
El efecto adverso limitante de la dosis de Bendamustina es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea incrementa el riesgo de infección.

Muy frecuentes:

· Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucocitopenia), Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina), Reducción de la cifra de plaquetas (trombocitopenia), Infecciones, Náuseas, Vómitos, Inflamación de las mucosas, Aumento de la concentración sanguínea de creatinina, Aumento de la concentración sanguínea de urea, Fiebre, Fatiga.

Frecuentes:

· Sangrado (hemorragia), Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio, Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia), Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia), Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria, Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT, Aumento de la enzima fosfatasa alcalina, Aumento del pigmento de la bilis, Bajada del nivel de potasio sanguíneo, Alteración de la función cardiaca, Alteración del ritmo cardiaco (arritmia), Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión), Alteración de la función pulmonar, Diarrea, Estreñimiento, Úlceras en la boca (estomatitis), Pérdida de apetito Caída del cabello, Alteraciones cutáneas, Ausencia del periodo (amenorrea), Dolor, Insomnio, Escalofríos, Deshidratación.

Poco frecuentes:

·Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)

Raras:

Infección de la sangre (sepsis), Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas), Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides), Somnolencia, Pérdida de voz (afonía), Insuficiencia circulatoria aguda,

SIDUS S.A.
NESTOR TASSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS
2744

Enrojecimiento de la piel (eritema), Inflamación de la piel (dermatitis), Picor (prurito), Erupción cutánea (exantema maculoso), Sudación excesiva (hiperhidrosis)

Muy raras:

Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía), Destrucción de glóbulos rojos de la sangre, Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico), Alteración del sentido del gusto, Alteración de la sensibilidad (parestesias), Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica), Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico), Trastornos neurológicos, Falta de coordinación (ataxia), inflamación del cerebro (encefalitis), Aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia), Ataque cardiaco, dolor torácico (infarto de miocardio), Insuficiencia cardiaca inflamación de las venas (flebitis), Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones), Inflamación, hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica), Hemorragia gástrica o intestinal Infertilidad, Fallo multiorgánico

Ha habido comunicaciones de tumores secundarios (síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con Bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con Bendamustina.

Se han comunicado un número pequeño de casos de reacciones de piel graves (Síndrome de Stevens- Johnson y de Necrolisis Epidérmica Tóxica). La relación con Bendamustina no está clara.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado evaluaciones clinicas formales sobre las interacciones medicamentosas farmacocineticas entre bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y Ndesmetil-Bendamustina (M4), se forman a traves del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmaticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmaticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (p. ej., omeprazol, el tabaquismo) tienen la capacidad de reducir las concentraciones plasmaticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmaticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se debe considerar el uso de tratamientos alternativos si se requiere el uso de tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

No se ha evaluado por completo la funcion de los sistemas de transporte activos en la distribucion de Bendamustina. Los datos de estudios in vitro sugieren que la proteina de

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

resistencia al cancer de mama P-glicoproteina (BCRP, por sus siglas en ingles), y/o otros transportadores de eflujo pueden participar en el transporte de Bendamustina. Sobre la base de los datos in vitro, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo a traves de las isoenzimas CIP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo (consultar advertencias y precauciones): La Bendamustina puede producir dano fetal cuando se la administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina de 210 mg/m^2 (70 mg/kg) en ratones durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueleticas y viscerales *(exencefalia, labio leporino, costilla accesoria* y *malformaciones espinales)* y una disminución del peso fetal. Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis mas bajas. La administración de dosis intraperitoneales repetidas en ratones en los dias de gestación 7-11 dio como resultado un aumento de la resorción de 75 *mg/m^2* (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 *mg/m^2* (37,5 mg/kg) similares a los observados despues de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de Bendamustina de 120 mg/m^2 (20 mg/kg) en ratas, administrada los dias de gestación 4, 7, 9, 11 ó 13 produjo mortalidad embrionaria y fetal, segun lo indican el aumento de resorción y una disminución de la cantidad de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas *(efecto en la cola, cabeza* y *exomfalos)* e internas *(hidronefrosis* e *hidrocefalia)* en las ratas a las que se les administraron dosis. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con esta droga, se debe informar a la paciente acerca de los posibles peligros que implica para el feto.
Mujeres en periodo de lactancia: Se desconoce si la droga se transmite a traves de la leche materna. Dado que muchas drogas se transmiten a traves de la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes y a la tumorigenicidad demostrada en relación con la Bendamustina en estudios en animales, 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.
Uso pediátrico: Aun no se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con Bendamustina en pacientes pediatricos.
Uso geriatrico: En estudios sobre CLL y NHL, no se observaron diferencias significativas desde el punta de vista clínico en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriatricos (65 años) y los pacientes mas jóvenes.

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

Disfunción renal: No se han realizado estudios formales que evaluen el efecto de la disfunción renal en la farmacocinetica de Bendamustina. Se debe usar Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustina en pacientes con CrCL < 40 ml/min.
Disfunción hepatica: No se han realizado estudios formales que evaluen el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinetica de Bendamustina. Se debe usar con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 X ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total >3 X ULN)

Efectos del sexo: No se observaron diferencias clinicamente significativas entre los sexos en la incidencia general de las reacciones adversas en los estudios sobre CLL o NHL.

TOXICOLOGÍA NO CLINICA

La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m^2/día intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m^2/dia (25 mg/kg/dia) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m^2/dia (62,5 mg/kg/dia, la unica dosis evaluada) durante cuatro días, indujo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.
La Bendamustina es mutageno y clastógeno. En una prueba de reversibilidad de mutación bacteriana (prueba de Ames), se demostró que la Bendamustina aumentó la frecuencia de reversibilidad en ausencia y presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos de seres humanos in vitro, y en celulas de medula ósea de rata in vivo (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) a 37,5 mg/m^2 la dosis mas baja evaluada.
Se han informado deficiencia en la espermatogenia, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes de sexo masculino que recibieron tratamiento con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunos casos, la espermatogenia puede presentarse nuevamente en pacientes en remisión, pero esto puede suceder unicamente varios años despues de la interrupción de la quimioterapia intensiva.
Se debe advertir a los pacientes acerca del posible riesgo que esta droga representa para su capacidad para la reproducción.

SOBREDOSIFICACION

La dosis letal intravenosa LD_{50} de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m^2 en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria. En toda la experiencia clínica, la dosis unica maxima recibida fue de 280 mg/m^2 tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes

SIDUS S.A.
NESTOR TESSONE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

de la dosis a los 7 y 21 dias posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo OT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente), y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloqueo del fasciculo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en todos los pacientes.
No se conoce ningun antidoto especifico para la sobredosis de bendamustina. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales que incluyan el monitoreo de los para metros hematológicos y ECG.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los centros de toxicologia:
•Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4362-6666/2247
•Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1,2, 4 y 10 frascos ampolla, siendo este último para uso hospitalario.

CONSERVACION:
Mantener en su envase original hasta 25 ºC. Permitiendo oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 ºC. Proteger de la luz y la humedad.

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

MANTENGASE ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A.:
Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.
Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 Nº 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.
Elaborado en: Palpa 2862, CABA.
Director Técnico: Néstor Tessore, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T.
FOLIO
53
MESA DE ENTRADAS

2744

SIDUS

BENDAMUSTINA SIDUS

PROYECTO DE ROTULO

SIDUS S.A.
NESTOR TESSONE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS 2744

SIDUS

- PROYECTO DE ROTULO –

BENDAMUSTINA SIDUS 25 MG
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25.0 mg
Acido Clorhidrico o Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 2.5-3.5
Manitol	42.5 mg

POSOLOGÍA:
Ver prospecto adjunto

LOTE:
FECHA DE VENCIMIENTO:

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1,2, 4 y 10 frascos ampolla, siendo este último para uso hospitalario.

CONSERVACION:
Mantener en su envase original hasta 25 ºC. Permitiendo oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 ºC. Proteger de la luz y la humedad.

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

MANTENGASE ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A.:
Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.
Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 Nº 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.
Elaborado en: Palpa 2862, CABA.
Director Técnico: Néstor Tessore, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº:

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

A.N.M.A.T.
FOLIO
SS 2744
MESA DE ENTRADAS

SIDUS

- PROYECTO DE ROTULO –

BENDAMUSTINA SIDUS 100 MG
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Acido Clorhidrico o Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 2.5-3.5
Manitol	170,0 mg

POSOLOGÍA:
Ver prospecto adjunto

LOTE:
FECHA DE VENCIMIENTO:

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1,2, 4 y 10 frascos ampolla, siendo este último para uso hospitalario.

CONSERVACION:
Mantener en su envase original hasta 25 ºC. Permitiendo oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 ºC. Proteger de la luz y la humedad.

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

MANTENGASE ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SIDUS S.A.:
Administración: Av. del Libertador 742, Vte. López, Pcia. de Bs. As.
Laboratorio: Ruta 8, Km. 60, calle 12 Nº 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.
Elaborado en: Palpa 2862, CABA.
Director Técnico: Néstor Tessore, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

SIDUS S.A.
NESTOR TESSORE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO / APODERADO

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014929-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2744, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por SIDUS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BENDAMUSTINA SIDUS.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2876, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA SIDUS 25 mg.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS

QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MIELOMA MÚLTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESIÓN A ESTADIO III DE DURIE SALMON) EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATÍA CLÍNICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg, HIDROXIDO DE SODIO/ ACIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH=2.5-3.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO

AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAMUSTINA SIDUS 100 mg.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) (ESTADIO B O C DE BINET) EN PACIENTES EN LOS QUE NO ES ADECUADA UNA QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN CON FLUDARABINA. TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMAS INDOLENTES NO HODGKIN QUE HAYAN PROGRESADO DURANTE O EN LOS 6 MESES SIGUIENTES A UN TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MIELOMA MÚLTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESIÓN A ESTADIO III DE DURIE SALMON) EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA, EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON CANDIDATOS A UN AUTOTRANSPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS Y QUE TENGAN UNA NEUROPATÍA CLÍNICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO QUE IMPIDE EL USO DE TRATAMIENTOS A BASE DE TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO CLORHÍDRICO C.S.P. pH=2.5-3.5.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLA, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a SIDUS S.A. el Certificado Nº 57124, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 09 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2744

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