



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

Disposición

Número: DI-2018-4692-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002098-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002098-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.299.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE,

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2018-14562249-APN-DERM#ANMAT (rótulo 25 mg) – IF-2018-14562138-APN-DERM#ANMAT (rótulo 100 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-14562339-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-14562392-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.299 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002098-18-1

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.11 09:42:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledesma
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 09:42:50 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

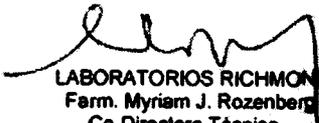
Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

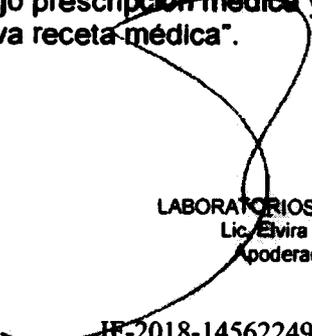
Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERada

IF-2018-14562249-APN-DERM#ANMAT



BEMUX®



**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57.299**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Fecha de última revisión...


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

2


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zhi
Apoderada

IF-2018-14562249-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-14562249-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: rótulo 25 mg 2098-18-1 Certif 57299

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.05 16:47:45 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.05 16:47:45 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



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

3



LABORATORIOS RICHMOND
Liz. Elyza Zini
IF-2018-14567138-APN-DERM#ANMAT

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57.299**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

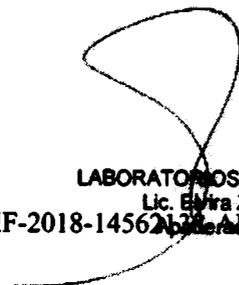
**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Fecha de última revisión...



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

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
IF-2018-14562132-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-14562138-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: rótulo 100 mg 2098-18-1 Certif 57299.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.05 16:47:20 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.05 16:47:22 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

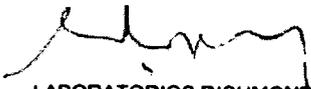
ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico
Código ATC: L01AA09

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Bemux® está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. La eficacia relativa a terapias de primera línea que no sean clorambucilo no han sido establecidas.



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

5



IF-2018-4436259-APN-DICM-ANMAT
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Linfoma no Hodgkin (LNH)

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

Mieloma múltiple

Bendamustina está indicada en los casos en que las terapias conteniendo talidomida o bortezomib no sean apropiadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

FARMACODINÁMICA

En base al análisis farmacocinético / farmacodinámico de los datos de los pacientes adultos con LNH, las náuseas aumentan con el incremento de C_{max} de bendamustina.

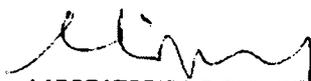
Electrofisiología cardíaca:

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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


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

6


IF-2018-1496255-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND ANMAT
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Distribución

In vitro, la unión de bendamustina a las proteínas plasmáticas del suero humano oscila entre el 94% y 96%, y es independiente de la concentración de 1-50 µg/mL. No es probable que bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre humana osciló entre 0.84 a 0.86 sobre un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL indicando que la bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos.

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

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

Metabolismo

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

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

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


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

7

IF-2018-14902559-AP-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Emilia Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Eliminación

La recuperación media de la radioactividad total en pacientes con cáncer después de una infusión IV de [¹⁴C] clorhidrato de bendamustina fue de aproximadamente 76% de la dosis. Aproximadamente el 50% de la dosis se recuperó en la orina y aproximadamente el 25% de la dosis se recuperó en las heces.

La excreción urinaria fue confirmada como una vía relativamente menor de eliminación de bendamustina, con aproximadamente 3,3% de la dosis recuperada en la orina como droga inalterada. Menos del 1% de la dosis se recuperó en la orina como M3 y M4, y menos del 5% de la dosis se recuperó en la orina como HP2.

El aclaramiento de bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis simple de bendamustina intravenosa de 120 mg/m² durante 1 hora, la vida media del compuesto original es aproximadamente 40 min. La vida media de eliminación terminal de M3 y M4 es aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se espera poca o ninguna acumulación de bendamustina en plasma, administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales evaluando el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de bendamustina. El clorhidrato de bendamustina no debe ser utilizado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL / min.

Insuficiencia hepática

Según la bibliografía consultada no hubo efectos significativos de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤LSN, AST ≥LSN a 2,5x LSN, y/o ALP ≥LSN a 5,0 xLSN, N=26) sobre la farmacocinética de bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m². Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Bendamustina no debe ser usada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10x LSN y bilirrubina total 1.5-3x LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto de la edad

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

Efecto de género

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


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

8


IF-2018-14562359-APN-DER-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Efecto de la raza

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

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

• **Dosificación para LLC**

Dosificación recomendada:

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

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

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

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

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

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

• **Dosificación para LNH**

Dosificación recomendada:

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


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

9


IF-2018-14502339-APD-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivirazini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



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

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

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

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

• Mieloma múltiple

Dosificación recomendada:

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

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

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son bajos. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos hayan subido.

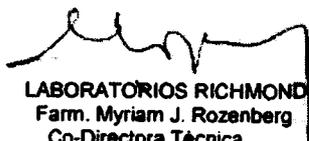
Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa

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

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

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

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


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

10

IF-2018-1466900-UB-DEP-ANMAT
Lic. Elvira Zili
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



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

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

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

Estabilidad

BEMUX® no contiene ningún conservante antimicrobiano. La mezcla debe prepararse tan pronto como sea posible del momento de la administración. Una vez diluida con 0,9% de cloruro de sodio, la mezcla final es estable por 48 horas cuando se almacena refrigerada (2-8°C) o por 3,5 horas cuando se almacena a luz y temperatura ambiente (25°C). La administración de bendamustina debe completarse durante este periodo.

Manejo seguro y disposición final

BEMUX® es una droga citotóxica. Se deberán seguir los procedimientos especiales de manejo y disposición final aplicables. Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones preparadas a partir de bendamustina.

Se recomienda el uso de guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de bendamustina toma contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si bendamustina toma contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

CONTRAINDICACIONES

BEMUX® está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad (Ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) al clorhidrato de bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

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


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

11

IF-2018-1430259-ANMAT
Lic. Elyza Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



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

Infecciones

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

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

Reacciones a la infusión y anafilaxias

Las reacciones a la infusión de clorhidrato de bendamustina suelen ocurrir comúnmente en estudios clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente durante el segundo y los siguientes ciclos de terapia. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y discontinuar la terapia en caso de reacciones severas.

Se debe consultar a los pacientes por síntomas que indiquen reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas de grado 3 o mayor no volvieron a ser sometidos a la terapia. En los ciclos posteriores deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides, en pacientes que hayan experimentado reacciones a la infusión grado 1 ó 2 previamente.

Suspender bendamustina para los pacientes con reacciones a la infusión de grado 4. Considere la posibilidad de interrupción en casos de reacciones a la infusión de grado 3, considerando beneficios, riesgos y cuidados de apoyo.


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

12

IF-2018-1496259-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyza Zini
Aprobada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con bendamustina. El inicio tiende a ser dentro del primer ciclo de tratamiento y, sin intervención, puede llevar a insuficiencia renal aguda y muerte. Entre las medidas preventivas se incluye hidratación vigorosa, monitoreo cuidadoso de la química sanguínea, especialmente de los niveles de potasio y ácido úrico.

También se utilizó alopurinol durante el comienzo del tratamiento con bendamustina. Sin embargo, puede existir un aumento del riesgo de toxicidad cutánea cuando bendamustina y alopurinol se administran en forma concomitante.

Reacciones cutáneas

Se han reportado casos, algunos fatales, de reacciones cutáneas con el tratamiento con bendamustina en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, incluyendo reacciones cutáneas tóxicas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), exantema bulloso, y erupción. Los eventos ocurrieron cuando bendamustina fue administrada en monoterapia y en combinación con otros agentes anticancerígenos o alopurinol.

Cuando ocurren reacciones en la piel, la severidad puede ser progresiva y en aumento con la continuación del tratamiento. Por lo tanto, pacientes con reacciones en la piel deben ser monitoreados cuidadosamente. Si las reacciones cutáneas son severas o progresan, bendamustina debe suspenderse o discontinuarse.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos serios e incluso fatales de injuria hepática en bendamustina. La terapia de combinación, la progresión de la enfermedad o la reactivación de la hepatitis B fueron factores desconcertantes en algunos pacientes.

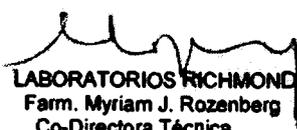
La mayoría de los casos fueron reportados dentro de los primeros tres meses de comenzada la terapia. Se deberá monitorear con ensayos de laboratorio la función hepática previo a y durante la terapia con bendamustina.

Otras neoplasias malignas

Hay reportes de enfermedades malignas y premalignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Extravasación

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


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

13

IF-2018-4430259-BENM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 9 de 21



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Toxicidad embriofetal

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales de interacciones farmacocinéticas entre bendamustina y otras drogas.

Los metabolitos activos de bendamustina, gama-hidroxi-bendamustina (M3) y N-desmetil-bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (ej.: fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos.

Inductores de CYP1A2 (ej.: omeprazol, el tabaquismo) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de los activos metabólicos. Se debe tener precaución, o considerar tratamientos alternativos si se necesita tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP1A2.

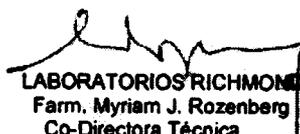
El rol de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina no ha sido completamente evaluado. Información *in vitro* sugiere que la glicoproteína P, proteína resistente al cáncer de mama (PRCM) y otros transportadores de eflujo podrían cumplir alguna función en el transporte de bendamustina.

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

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


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

14

IF-2018-1450239-APN-DRM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Enra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



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

Empleo en embarazo

Categoría D

BEMUX® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La bendamustina causó malformaciones en animales, cuando se administró una sola dosis a animales preñados. Se debe aconsejar a las mujeres evitar quedar embarazadas mientras reciben BEMUX® y durante 3 meses después de que la terapia se ha detenido.

Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a los hombres que recibieron BEMUX® utilizar un método anticonceptivo confiable por el mismo período de tiempo.

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

Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis menores. El dosaje intraperitoneal a repetición en ratones en los días de gestación 7-11 resultó en un incremento en las reabsorciones desde 75 mg/m² (25mg/kg) y un incremento en las anomalías desde 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similar a lo observado con la dosis intraperitoneal simple.

Dosis simples de bendamustina de 120 mg/m² (20 mg/kg) en ratas administradas en los días de gestación 4,7,9,11, o 13 causaron letalidad embrional o fetal, como se indica por el aumento en las reabsorciones y una disminución en los fetos vivos. En ratas se observó un aumento significativo en las malformaciones externas (efectos en la cola, cabeza, hernia de órganos externos - exoftalmia) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia).

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


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

15

IF-2018-145823-BORICRICHMOND-ANMAT
Lic. Elvira Zini
Agoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Empleo en lactancia

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

Empleo en pediatría

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

El estudio incluía pacientes pediátricos de 1-19 años de edad con leucemia aguda reincidente o refractaria, incluyendo 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Se administró bendamustina como infusión intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. Se evaluaron dosis de 90 y 120 mg/m².

En la porción del estudio en fase 1 se determinó que la dosis recomendable en pacientes pediátricos para el estudio en fase 2 era de 120 mg/m² de bendamustina.

Un total de 32 pacientes fueron enrolados a la fase 2 del estudio a la dosis recomendada y su respuesta fue evaluada. No hubo respuesta al tratamiento en ningún paciente a esta dosis. Sin embargo, hubo 2 pacientes con leucemia linfocítica aguda que presentaron remisión completa a dosis de 90 mg/m² en la fase 1 del estudio.

En el estudio mencionado, la farmacocinética de bendamustina fue evaluada a dosis de 90 y 120 mg / m² en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años. El aclaramiento ajustado a la media geométrica de la superficie corporal fue de 14.2 L/h/m². La exposición (AUC₀₋₂₄ y C_{máx}) a bendamustina en pacientes pediátricos luego de una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fue similar a aquella en adultos administrados con la misma dosis.

Empleo en ancianos

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


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

16


IF-2018-4450239-AP-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apodada

página 12 de 21



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Empleo en insuficiencia renal

No se han realizado estudios que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de bendamustina. No debe usarse en pacientes con CrCL < 30mL/min.

Empleo en insuficiencia hepática

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

Efecto del género

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

Repercusiones sobre la capacidad de manejo y para operar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparados a las frecuencias en ensayos clínicos de otras drogas y puede no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a bendamustina en 153 pacientes con leucemia linfocítica crónica estudiados en un ensayo clínico activamente controlado y aleatorizado. La población era de 45-77 años, 63% hombres, 100% caucásicos, y nunca fueron expuestos a tratamiento. Todos los pacientes comenzaron el estudio a dosis de 100 mg/m² intravenoso por 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.


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

17

IF-2018-1450259-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

Las reacciones adversas fueron reportadas según NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo tratado con bendamustina ocurrieron a una frecuencia mayor a 15% fueron fiebre (24%), náuseas (20%), y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas vistas frecuentemente en uno o más estudios incluyó astenia, fatiga, malestar general y debilidad; sequedad de boca, somnolencia, tos, constipación, dolor de cabeza, inflamación de mucosas y estomatitis.

Se ha reportado en 4 pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con bendamustina empeoramiento de la hipertensión, pero no así en los pacientes tratados con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas fueron descritas como crisis hipertensivas y fueron manejadas con medicación oral y resultas.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a discontinuar el tratamiento en pacientes recibiendo bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y fiebre (1%).

La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes en el estudio clínico, sin importar atribución, reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 1 – Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en el estudio clínico en al menos 5% de los pacientes

Clasificación según sistema u órgano	Número de pacientes			
	Bendamustina (n=153)		Clorambucilo (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y del sitio de administración				
Fiebre	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
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones y parasitosis				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
Laboratorio				
Pérdida de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la tabla 2 se describen los valores hematológicos grados 3 y 4 de acuerdo a grupo de tratamiento- Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con bendamustina. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos a 20% de los pacientes recibiendo bendamustina en comparación al 6% de los apcientes recibiendo clorambucilo.



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Tabla 3 - Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en al menos 5% de los pacientes tratados con bendamustina según clasificación sistema - órgano (N=176)

Clasificación según sistema u órgano	Número de pacientes* (n%)	
	Bendamustina (n=153)	
	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	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 de abdomen superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	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 sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio de cateterización	8 (5)	0
Infecciones y parasitosis		
Herpes zóster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
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


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

21

IF-2018-4430250-0000-0000-ANMAT
Lic. Elvira Zini
Asoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Laboratorio		
Pérdida de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Falta de apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipocalcemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor de extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareos	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faringolaríngeo	14 (8)	1 (<1)
Sibilancias	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

*Los pacientes pueden haber reportado más de una reacción adversa
Nota: los pacientes fueron contados una única vez en cada categoría

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado CTC, en los pacientes tratados en ambos estudios de un solo brazo se presentan combinados en la tabla 4. Los valores de laboratorio clínicamente relevantes que fueran nuevos o que hubieran empeorado y ocurrieron en >1% de los pacientes en grados 3 ó 4, en los pacientes tratados fueron hiperglucemia (3%), elevación de creatinina (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).


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

22

IF-2018-145023598-ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

BEMUX®



Tabla 4 – Incidencia de anomalías de laboratorio en pacientes con linfoma no-Hodgkin recibiendo bendamustina

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4
Descenso de linfocitos	99	94
Descenso de leucocitos	94	56
Descenso de hemoglobina	88	11
Descenso de neutrófilos	86	60
Descenso de plaquetas	86	25

En ambos estudios, las reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, fueron reportadas en 37% de los pacientes recibiendo bendamustina. Las reacciones adversas más comunes con incidencia $\geq 5\%$ fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas serias reportadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia poscomercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar, y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas severas relacionadas con las drogas reportadas en ensayos clínicos incluyen mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones en el sitio de infusión. Las reacciones adversas que ocurren menos frecuentemente pero posiblemente relacionadas al tratamiento con bendamustina son hemólisis, disgeusia /alteraciones del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zóster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Experiencia Poscomercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia

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

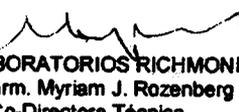
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de infusión (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón)

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia

Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos.


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

23

IF-2018-1450239-0000-0000-ANMAT
Lic. Evita Zini
Apoderada

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

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

PRESENTACION

Bemux® 25mg: Envase con 1 frasco-ampolla.

Bemux® 100mg: Envase con 1 frasco-ampolla.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



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

24



IF-2018-14902352-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elena Zini
Aprobada

página 20 de 21

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57299**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Fecha de última revisión:....



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

25



IF-2018-1436839-ANMAT
Lic. Elvira Zini
Apoderada

página 21 de 21



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: JF-2018-14562339-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: prospectos 2098-18-1 Certif 57299

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.05 16:48:01 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.05 16:48:04 -03'00'