



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-13509702-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-13509702-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NALONA / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.313.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NALONA / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA

INYECTABLE, BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg – 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38492125-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-38492198-APN-DERM#ANMAT.

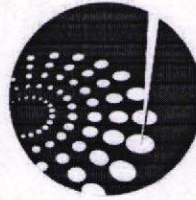
ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.313, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-13509702-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.21 14:25:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.21 14:25:03 -0300'



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

NALONA 25
NALONA 100
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Administración Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULAS:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42.50 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes

Código ATC: L01AA09

INDICACIONES

Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (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.

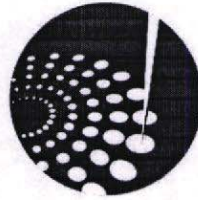
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Hidrocloruro de bendamustina es un agente antitumoral alquilante con una actividad única. Los efectos antineoplásicos y citocidales de hidrocloruro de bendamustina se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación. Como resultados, se alteran las funciones de la matriz del ADN y de la síntesis y reparación del ADN. El efecto antitumoral de hidrocloruro de bendamustina se ha demostrado en diversos estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares de tumores humanos (cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, carcinoma de ovario y diferentes tipos de leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos experimentales con tumores

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

PAULA FERNÁNDEZ
APCDERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Página 84 de 161



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

de ratón, rata y ser humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y carcinoma de pulmón microcítico).

Se ha demostrado que hidroclicloruro de bendamustina tiene un perfil de actividad en líneas celulares de tumores humanos distinto al de otros agentes alquilantes. El principio activo presentó una resistencia cruzada nula o muy escasa en líneas celulares de tumores humanos con diferentes mecanismos de resistencia, debido en parte a una interacción con el ADN comparativamente persistente. También se ha demostrado en estudios clínicos que no existe una resistencia cruzada completa entre bendamustina y las antraciclinas, los agentes alquilantes o rituximab. No obstante, se han evaluado pocos pacientes.

Leucemia linfocítica crónica

La indicación de uso en leucemia linfocítica crónica está apoyada por un estudio abierto, que compara bendamustina con clorambucilo. En el estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado participaron 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente y que necesitaban tratamiento. Se comparó el tratamiento de primera línea con hidroclicloruro de bendamustina 100 mg/m² i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. Los pacientes recibieron alopurinol como prevención del síndrome de lisis pulmonar. La mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, $p < 0,0001$ en el último seguimiento). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB ($p < 0,0001$). La evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Se redujo la dosis de BEN en el 34 % de los pacientes. Se retiró del estudio al 3,9 % de los pacientes tratados con BEN por reacciones alérgicas.

Linfomas no-Hodgkin indolentes

La indicación en linfoma no-Hodgkin indolente se apoya en dos estudios no controlados de fase II.

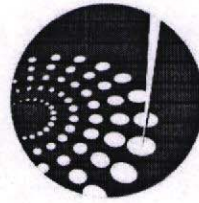
En el estudio pivotal prospectivo, multicéntrico y abierto, 100 pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada, recibieron BEN en monoterapia. Los pacientes habían recibido anteriormente una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamientos biológicos. La mediana del número de ciclos recibidos anteriormente con rituximab fue de 2. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab. La posología fue de BEN 120 mg/m² i.v. los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependía de las respuestas (6 ciclos planificados). La tasa de respuestas globales fue del 75 %, con un 17 % de respuestas completas (RC y RCnc) y un 58 % de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente. La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.

La indicación está también apoyada por otro estudio prospectivo, multicéntrico y abierto, que incluyó 77 pacientes. La población del estudio era más heterogénea e incluía: pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin de linfocitos B, indolente o transformado, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada. Los pacientes no habían respondido o habían progresado en los 6 meses posteriores al tratamiento previo con rituximab, o habían tenido una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
PAULA FERNÁNDEZ

APCORDERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695

Laboratorio Internacional Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

recibido una mediana de tres ciclos de quimioterapia o de tratamiento biológico. La mediana del número de ciclos previos con rituximab fue de 2. La tasa de respuestas globales fue del 76 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 [IC 95%, 22,1 - 43,1] semanas).

Mieloma múltiple

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Duire-Salmon). Se comparó el tratamiento de primera línea con hidroclicloruro de bendamustina combinado con prednisona (BP) con el tratamiento con melfalán y prednisona (MP). No se tuvieron en cuenta en la inclusión en el ensayo, ni la elegibilidad para el trasplante ni la presencia de comorbilidades específicas. La posología fue hidroclicloruro de bendamustina 150 mg/m² i.v. los días 1 y 2 o melfalán 15 mg/m² i.v. el día 1, los dos combinados con prednisona. La duración del tratamiento dependía de la respuesta y duró una media de 6,8 ciclos en el grupo de BP y 8,7 ciclos en el grupo de MP.

Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una mediana más larga de supervivencia libre progresión que los pacientes tratados con MP (15 [IC95% 12-21] meses, frente a 12 [IC 95% 10-14] meses) (p=0,0566). La mediana del tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 14 meses con BP y de 9 meses con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses con BP y de 12 meses con MP. La diferencia en la supervivencia global no es significativa (35 meses con BP y 33 con MP). La tolerabilidad de los fármacos de los dos grupos de tratamiento estuvo en línea con sus respectivos perfiles de seguridad, con un número significativamente superior de reducciones de dosis en el brazo de BP.

FARMACOCINETICA

Distribución

La semivida de eliminación t_{1/2β} en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

Después de 30 minutos de perfusión i.v., el volumen de distribución central fue de 19,3 l. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus i.v. fue de 15,8 a 20,5 litros.

Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Metabolismo

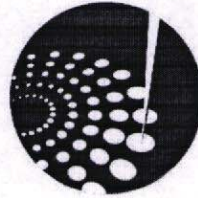
Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina. En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutation. *In vitro*, bendamustina no inhibe las isoenzimas CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ni CYP 3A4.

Eliminación

La media total de aclaramiento total en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m² de superficie corporal, fue de 639,4 ml/min. Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil bendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

Insuficiencia hepática

En pacientes con 30 - 70 % de afectación hepática por el tumor e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl) el comportamiento farmacocinético no se modificó. No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la C máx, la t máx, el AUC, la t 1/2β, el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

Insuficiencia renal

En pacientes con aclaramiento de creatinina >10 ml/min, incluidos pacientes dependientes de diálisis, no se observaron diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal, en cuanto a la C máx, la t máx, el AUC, la t 1/2β, el volumen de distribución y el aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en personas de hasta 84 años de edad. La edad avanzada no afectó a la farmacocinética de bendamustina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos pero apreciadas en animales con exposiciones a niveles similares a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Las investigaciones histológicas realizadas en perros mostraron hiperemia macroscópica visible de la mucosa y hemorragia en el tracto digestivo. Investigaciones microscópicas revelaron grandes alteraciones del tejido linfático, indicativas de inmunodepresión y cambios tubulares en los riñones y los testículos, así como alteraciones atróficas y necróticas del epitelio prostático.

En los estudios realizados con animales se constató que bendamustina es embriotóxica y teratógena.

Bendamustina induce aberraciones de los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. En estudios a largo plazo realizados con ratones hembra, bendamustina ha sido cancerígena.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Una pobre función de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es <3.000/μl y/o si la de plaquetas es <75.000/μl.

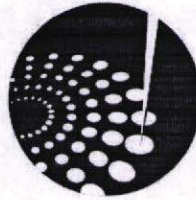
Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica

Hidrocloruro de bendamustina 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab

Hidrocloruro de bendamustina 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas.

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

Mieloma múltiple.

Hidrocloruro de bendamustina, 120 - 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas.

El tratamiento se debe suspender o retrasar si la cifra de leucocitos es <3.000/μl y/o si la de plaquetas es <75.000/μl. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea >4.000/μl y la de plaquetas sea >100.000/μl.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza al cabo de 14 a 20 días, con regeneración después de 3 a 5 semanas. Durante los intervalos sin tratamiento se recomienda una estricta monitorización del hemograma.

Si se produce toxicidad no hematológica, las reducciones de la dosis se basarán en los peores grados CTC (*Common Toxicity Criteria*) observados en el ciclo precedente. En caso de toxicidad de grado 3 de los CTC, se recomienda reducir la dosis un 50 %. En caso de toxicidad de grado 4 de los CTC, se recomienda interrumpir el tratamiento.

Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la dosis reducida calculada de manera individual, se administrará los días 1 y 2 del respectivo ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl).

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).

Insuficiencia renal

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina = 10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes con bendamustina.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Para perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. La perfusión debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante el periodo de lactancia.

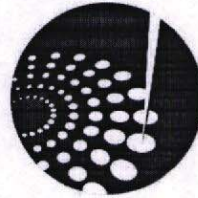
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

Ictericia.

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

PAUL FERNÁNDEZ
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

5



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos $< 3.000/\mu\text{l}$ o de la de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$).

Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.

Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.

Vacunación frente a fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Los pacientes tratados con hidrocloreuro de bendamustina pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilarán los leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente las cifras siguientes: Recuento de leucocitos $>4.000/\mu\text{l}$ y/o recuento de plaquetas $>100.000/\mu\text{l}$.

Infecciones

Se han dado infecciones graves o mortales con bendamustina, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada ($<600/\mu\text{l}$) y bajos recuentos de células T (células T ayudantes) CD4-positivas ($<200/\mu\text{l}$) durante al menos 7-9 meses desde la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de células T CD4-positivas es más pronunciada cuando bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). Se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en caso de bajo recuento de células T CD4-positivas ($<200/\mu\text{l}$). Por lo tanto, a lo largo del tratamiento se deberá monitorizar a todos los pacientes en cuanto a signos y síntomas respiratorios. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud nuevos signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bendamustina si hubiese signos de infecciones (oportunistas).

Reactivación de la Hepatitis B

Se ha dado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus y que recibían bendamustina. Algunos casos han resultado en un fallo hepático agudo o en un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina debe hacerse un análisis a los pacientes para el virus de la hepatitis B. Debe consultarse a los expertos en enfermedades del hígado y tratamiento de hepatitis B antes del tratamiento con bendamustina a pacientes con resultado positivo para el virus de la hepatitis B (incluyendo los que tienen la enfermedad activa) y a pacientes que den positivo para el virus de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que requieran tratamiento con bendamustina deben monitorizarse estrechamente para los signos y síntomas de la infección activa del virus de la hepatitis B a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento.

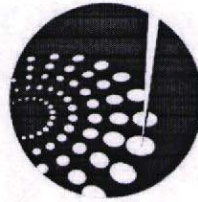
Aumento de mortalidad en tratamientos combinados no aprobados o indicaciones no aprobadas.

Reacciones cutáneas

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE SALUD
AFIDELADA
DIRECCIÓN TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

6



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas severas y exantema bulloso. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrosis Epidérmica Tóxica (TEN) y Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), algunos fatales, con el uso de bendamustina. Los médicos prescriptores deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de sufrirlas, algunos acontecimientos se produjeron al combinar hidroclicloruro de bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de Bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves e hidroclicloruro de bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con hidroclicloruro de bendamustina se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio en pacientes con trastornos cardíacos y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG. Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio fatales en tratamientos con bendamustina. Los pacientes con enfermedades cardíacas concurrentes o con historial de las mismas deberán ser monitorizados estrechamente.

Náuseas, vómitos

Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

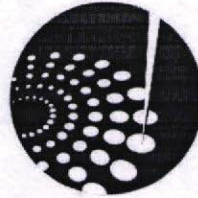
En pacientes en ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (TLS) asociados al tratamiento con Bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de Bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Las medidas preventivas como mantener una hidratación adecuada, vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa) deben considerarse antes del tratamiento. Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de hidroclicloruro de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



PROYECTO DE PROSPECTO

Anticoncepción

Hidrocloruro de bendamustina es teratógeno y mutágeno.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con hidrocloruro de bendamustina, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

Extravasación

Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación, se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*.

Cuando se combina Bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de Bendamustina.

La combinación de Bendamustina con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente. El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de Bendamustina en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos, hidrocloruro de bendamustina resultó mortal para fetos y embriones, teratógena y genotóxica. Bendamustina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Hay que informar a la madre del riesgo para el feto. Si el tratamiento con Bendamustina durante la gestación resulta absolutamente necesario o si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente del riesgo para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de consejo genético.

Fertilidad

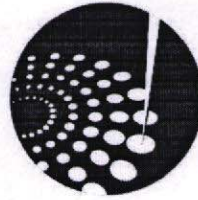
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes y durante el tratamiento con Bendamustina.

Se aconseja a los varones tratados con Bendamustina que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes tras la finalización del mismo. Dada la posibilidad de esterilidad irreversible con Bendamustina, antes del tratamiento se debe asesorar sobre la conservación de espermatozoides.

Lactancia

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

No se conoce si bendamustina pasa a la leche materna, por lo que está contraindicada durante el período de lactancia. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Bendamustina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado ataxia, neuropatía periférica y somnolencia durante el tratamiento con Bendamustina. Los pacientes deben ser avisados de que si experimentan alguno de estos síntomas deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir y utilizar máquinas.

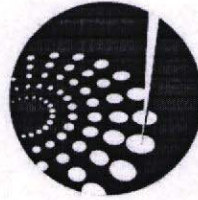
REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes con hidrocloreuro de bendamustina son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos).

En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos con hidrocloreuro de bendamustina.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar			Sepsis	Neumonía atípica primaria
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia	Hemorragia, anemia, neutropenia			Hemólisis
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico		Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis



PROYECTO DE PROSPECTO

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastornos cutáneos sin especificar		Eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa, hiperhidrosis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea		Infertilidad	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia			Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

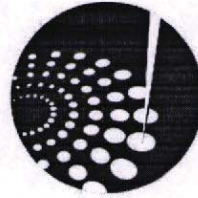
Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). Las dolencias secundarias pueden desarrollarse años después del cese de la quimioterapia.

Sobredosis

Tras la aplicación de una perfusión de Bendamustina durante 30 minutos, una vez cada 3 semanas, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los acontecimientos cardíacos de grado 2 de los CTC fueron compatibles con las alteraciones isquémicas observadas en el ECG, y se consideró que limitaban la dosis.

En un estudio posterior en el que se administraron infusiones de Bendamustina durante 30 minutos los días 1 y 2, cada tres semanas, se observó que la DMT era de 180 mg/m². La toxicidad que limitaba la dosis fue la trombocitopenia de grado 4. Con esta pauta la toxicidad cardíaca no limitó la dosis.



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



PROYECTO DE PROSPECTO

Medidas

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas.

Hidrocloruro de bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal

(011)-4-962-2247 Ó (011)4-962-6666. Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades de 25 mg y 100 mg

Envases conteniendo 10 unidades de 25 mg y 100 mg para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A. – Calle N°8, esquina N°7, Parque Industrial Pilar – Provincia de Buenos Aires.

Directora Técnica: Paula fernández

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A

Dirección Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

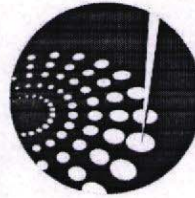
Número:

Referencia: EX-2019-13509702- LAB. INTERNACIONAL - Prospectos - Certificado N°57313

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 08:02:59 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 08:03:11 -03'00'



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NALONA
BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg
Polvo Liofilizado para inyectable Código ATC: L01AA

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 25 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	25 mg
Manitol	42.50 mg

Cada frasco ampolla de 100 mg contiene:

Bendamustina clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

QUÉ ES NALONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Nalona es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico)

Bendamustina se utiliza sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- leucemia linfocítica crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- linfomas no-Hodgkin, que no han respondido, o han respondido sólo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuados los tratamientos que contengan talidomida o bortezomib.

ANTES DE USAR NALONA

No use Nalona

- si es alérgico a bendamustina hidrocloreto o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

- durante la lactancia, si el tratamiento con Bendamustina es necesario durante la lactancia debe dejar de dar el pecho

- si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado)

- si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o de la sangre (ictericia)

- si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

AVOERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

12



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento
- si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucocitopenia)
- en combinación con vacunas de la fiebre amarilla

Tenga especial cuidado con Nalona

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Bendamustina.

- en caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con Bendamustina, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.
- en caso de infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con Bendamustina. Las reacciones en la piel pueden incrementar en intensidad.
- en caso de que aparezcan erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Bendamustina. Su médico se asegurará de que está adecuadamente hidratado le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

Uso de Bendamustina con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos adquiridos sin receta.

Si se utiliza Bendamustina en combinación con medicamentos que inhiben la formación de sangre en la médula ósea, se puede intensificar el efecto sobre la médula.

Si se utiliza Bendamustina en combinación con medicamentos que alteran su respuesta inmune, se puede intensificar este efecto.

Los citostáticos pueden reducir la eficacia de las vacunas de virus vivos. Además, los citostáticos aumentan el riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral).

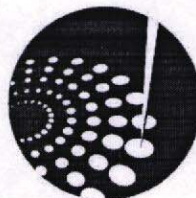
Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

13



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Embarazo

Bendamustina puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere claramente necesario. Si recibe este tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para su hijo. Se recomienda la consulta genética.

Fertilidad

Si es usted una mujer en edad fértil, tiene que utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes y durante el tratamiento con Bendamustina. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Bendamustina, deberá informar inmediatamente a su médico y buscar consejo genético.

Si es usted varón, no deberá procrear durante el tratamiento con Bendamustina y hasta 6 meses después del mismo. Existe el riesgo de que el tratamiento con Bendamustina produzca esterilidad; es posible que quiera buscar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de empezar el tratamiento.

Se recomienda a los varones tratados con Bendamustina que no procreen durante el tratamiento ni en los 6 meses siguientes. Antes de empezar el tratamiento debe asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque cabe la posibilidad de que le produzca una esterilidad permanente.

Lactancia

Bendamustina no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con Bendamustina durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice maquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

USO APROPIADO DE NALONA

Utilice este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho. Hable con su médico o farmacéutico si no está segura.

Bendamustina se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos.

No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a determinados niveles.

Su médico le medirá estos valores periódicamente. Leucemia linfocítica crónica

Los días 1 y 2: Nalona 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla). Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas y hasta 6 veces.

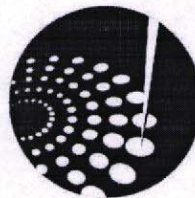
Linfomas no-Hodgkin

Los días 1 y 2: Nalona 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla). Este ciclo se repetirá al cabo de 3 semanas al menos 8 veces.

Mieloma múltiple

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

14



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Los días 1 y 2: Nalona 120-150 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)

Los días 1 a 4: Prednisona 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) I.V. o por vía oral

Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.

El tratamiento finalizará si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es $< 3.000/\mu\text{l}$ y/o la de plaquetas es $< 75.000/\mu\text{l}$. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos haya aumentado a $> 4.000/\mu\text{l}$ y la de plaquetas a $> 100.000/\mu\text{l}$.

Insuficiencia renal o hepática

Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado (en un 30% en caso de deterioro moderado del hígado).

No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función del riñón. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

Nalona sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de Nalona y tomará las precauciones necesarias.

Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No se ha definido una duración concreta del tratamiento con Nalona. La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Si le preocupa algo o tiene alguna duda sobre el tratamiento con Nalona, hable con su médico o con su enfermero/a.

Si olvidó usar Nalona

Si olvida una dosis de Nalona, normalmente su médico proseguirá con la pauta posológica normal.

Si interrumpe el tratamiento con Nalona

Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento o utilizar otra preparación diferente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas de las reacciones mencionadas abajo pueden encontrarse después de que su médico le haya realizado unos análisis.

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas

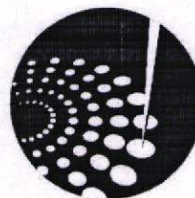
Raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas

Muy raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

15



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (debido al daño celular que resulta en la muerte prematura de las células) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravasular). 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 dolor y 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 puede dar lugar a bajos niveles de células sanguíneas, que a su vez puede dar lugar a un aumento en el riesgo de infección, anemia o intensificación del riesgo de hemorragia.

Muy frecuentes:

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (defensas en sangre)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína de los glóbulos rojos de la sangre que transporta oxígeno por el cuerpo)
- Reducción de la cifra de plaquetas (células sanguíneas incoloras que colaboran en la coagulación de la sangre)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto químico de desecho producido por sus músculos)
- Aumento de la concentración sanguínea de urea (un producto químico de desecho)
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

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)
- Concentración anormalmente baja de neutrófilos (un tipo de célula blanca sanguínea) en sangre que resulta en un aumento de la sensibilidad a infecciones (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT que pueden indicar inflamación o daño en las células del hígado
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima fabricada principalmente en el hígado y los huesos)
- Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia generada durante la normal degradación de las células rojas de la sangre)

PAULA FERNÁNDEZ
IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 12695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

16



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

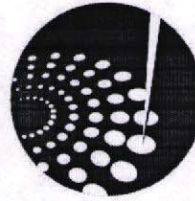
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo (un nutriente que es necesario para el funcionamiento de células nerviosas y musculares, incluyendo las del corazón)
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión 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
- Mareo
- Erupción con picor (urticaria)

Poco frecuentes:

- Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)
- Producción ineficaz de todas las células de la sangre (el material esponjoso dentro de sus huesos donde se fabrican las células sanguíneas)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca

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 (fallo en la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con fallo para mantener el aporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picazón (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Reducción en la función de la medula ósea que puede hacerle sentir mal o aparecer en sus análisis de sangre

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)
- Síndrome anticolinérgico (inhibición de la acción fisiológica de la acetilcolina, especialmente como neurotransmisor)
- Trastornos neurológicos (enfermedades del cerebro, la medula espinal y los nervios que los conectan)
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- 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

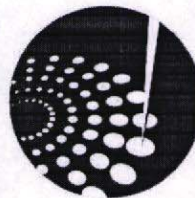
No conocidas:

- Fallo en el riñón
- Fallo en el hígado
- Ritmo cardíaco irregular y normalmente rápido (fibrilación atrial)
- Erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Pneumonitis
- Sangrado desde los pulmones

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, LMA, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con bendamustina.

Contacte con su médico o busque atención médica inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupciones de la piel graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Éstos pueden aparecer como máculas o manchas circulares rojizas parecidas a una diana a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación,



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ser precedidos por fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe.

Erupción diseminada, alta temperatura corporal, ganglios linfáticos agrandados y otras alteraciones en los órganos (Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no incluido en este prospecto, por favor informe a su médico.

CONSERVACIÓN DE NALONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar Nalona después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

Compruebe el período de validez antes de abrir o de preparar la solución.

Las soluciones para perfusiones correctamente preparadas según las instrucciones que se listan al final de este prospecto son estables en bolsas de polietileno a temperatura ambiente / 60% de humedad relativa durante 3,5 horas y en nevera durante 2 días. Nalona no contiene conservantes. Por tanto, la solución no debe usarse pasados estos plazos.

El usuario es responsable de mantener las condiciones asépticas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades de 25 mg y 100 mg

Envases conteniendo 10 unidades de 25 mg y 100 mg para uso hospitalario.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original hasta ser utilizado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Directora Técnica: Paula Fernández

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.313

Laboratorio Internacional Argentino S.A

Dirección Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Fecha de última revisión del prospecto autorizado por la ANMAT:

IF-2019-14031881-APN-DGA#ANMAT

APROBADO
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

19

Página 102 de 161



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-13509702- LAB. INTERNACIONAL - Inf. pacientes - Certificado N°57313.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 08:03:30 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 08:03:31 -03'00'