



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

DISPOSICIÓN N° 6570

BUENOS AIRES, 13 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023181-11-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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



DISPOSICIÓN N° **6 5 7 0**

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 6570

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ESEVARIL y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

5



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

DISPOSICIÓN N° **6570**

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

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-023181-11-2

DISPOSICIÓN N°: **6570**

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



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

6 5 7 0

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: ESEVARIL.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

0)

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ESEVARIL.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: ESTA INDICADO
EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) CUANDO LA TERAPIA CON
FLUDARABINA NO ES APROPIADA. LINFOMA NO HODGKIN: ESTA INDICADA
COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO



6570

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

HODGKIN INDOLENTE QUE HA AVANZADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB. MIELOMA MÚLTIPLE: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESO O ESTADIO III DE DURIE-SALMON), EN COMBINACION CON PREDNISONA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON APTOS PARA EL TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRES Y PRESENTAN NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, IMPIDIENDO EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5,



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

6570

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C EN SU ENVASE.
PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ESEVARIL.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) CUANDO LA TERAPIA CON FLUDARABINA NO ES APROPIADA. LINFOMA NO HODGKIN: ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE QUE HA AVANZADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB. MIELOMA MÚLTIPLE: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESO O ESTADIO III DE DURIE-SALMON), EN COMBINACION CON PREDNISONA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON APTOS PARA EL TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRES Y PRESENTAN NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, IMPIDIENDO EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

U

8



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

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 5 7 0**

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



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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6570**

Orsingher

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023181-11-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6570 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

S,

Nombre comercial: ESEVARIL.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

✓



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

Nombre Comercial: ESEVARIL.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) CUANDO LA TERAPIA CON FLUDARABINA NO ES APROPIADA. LINFOMA NO HODGKIN: ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE QUE HA AVANZADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB. MIELOMA MÚLTIPLE: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESO O ESTADIO III DE DURIE-SALMON), EN COMBINACION CON PREDNISONA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON APTOS PARA EL TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRES Y PRESENTAN NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, IMPIDIENDO EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 25 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.



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

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C EN SU ENVASE. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ESEVARIL.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (ESTADIO B O C DE BINET) CUANDO LA TERAPIA CON FLUDARABINA NO ES APROPIADA. LINFOMA NO HODGKIN: ESTA INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE QUE HA AVANZADO DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO



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

RITUXIMAB. MIELOMA MÚLTIPLE: ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (ESTADIO II CON PROGRESO O ESTADIO III DE DURIE-SALMON), EN COMBINACION CON PREDNISONA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS QUE NO SON APTOS PARA EL TRANSPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS MADRES Y PRESENTAN NEUROPATIA CLINICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, IMPIDIENDO EL TRATAMIENTO CON TALIDOMIDA O BORTEZOMIB.

Concentración/es: 100 mg DE BENDAMUSTINA CLORIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LA ÚLTIMA PRESENTACIÓN PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

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

h

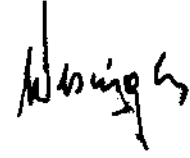


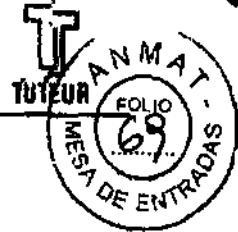
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **56905**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de 13 NOV 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6570**


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

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectablePROYECTO DE PROSPECTO

ESEVARIL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada
 Industria argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico alquilante.
 Clasificación ATC: L01AA09

INDICACIONES

Esevaril está indicado en el tratamiento de las siguientes patologías:


- **Leucemia linfocítica crónica:** Esevaril está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica (Estadio B o C de Binet) cuando la terapia de combinación con fludarabina no es apropiada.
- **Linfoma no Hodgkin:** Esevaril está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con Linfoma no Hodgkin indolente que ha avanzado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab.
- **Mieloma múltiple:** Esevaril está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple (Estadio II con progreso o Estadio III de Durie-Salmon), en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son aptos para el trasplante autólogo de células madre y presentan neuropatía clínica en el momento del diagnóstico, impidiendo el tratamiento con talidomida o bortezomib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Bendamustina Clorhidrato es un agente antitumoral alquilante con actividad única. El efecto antineoplásico y citocida de Bendamustina Clorhidrato se basa esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas de ADN por alquilación. Como resultado, las funciones de la matriz de ADN y la síntesis y reparación de ADN se encuentran alteradas. El efecto antitumoral de Bendamustina Clorhidrato ha sido demostrado en varios estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares tumorales humanas (cáncer de mama, cáncer de pulmón a células pequeñas y no pequeñas, carcinoma de ovario y diferentes leucemias) e *in vivo* en diferentes modelos

Diciembre/2011


 Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Fern. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

experimentales de tumores, con tumores de ratón, rata y de origen humano (melanoma, cáncer de mama, sarcoma, linfoma, leucemia y cáncer de pulmón a células pequeñas).

Bendamustina Clorhidrato mostró un perfil de actividad en líneas celulares tumorales humanas diferente al de otros agentes alquilantes. El principio activo reveló reducida o nula resistencia cruzada en líneas celulares tumorales humanas con diferentes mecanismos de resistencia debido, al menos en parte, a una interacción de ADN relativamente persistente. Adicionalmente, se observó en estudios clínicos que la resistencia cruzada a Bendamustina Clorhidrato no es completa con antraciclinas, agentes alquilantes o rituximab. Sin embargo, el número de pacientes evaluados es reducido.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

La vida media de eliminación $t_{1/2}$ luego de 30 minutos de infusión intravenosa de 120 mg/m² de Bendamustina Clorhidrato en 12 sujetos fue de 28,2 minutos.

El volumen central de distribución luego de 30 minutos de infusión intravenosa fue de 19,3 litros. Bajo condiciones de estado estacionario, luego de una inyección intravenosa en bolo, el volumen de distribución fue de 15,8 - 20,5 litros.

Más del 95% de la sustancia se encuentra unida a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina).

Metabolismo

Una vía principal de clearance de Bendamustina Clorhidrato es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina.

La formación de N-desmetil-bendamustina y gama-hidroxi-bendamustina por el metabolismo hepático involucra a las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2. Otra vía principal del metabolismo de Bendamustina Clorhidrato implica la conjugación con glutatión.

In vitro Bendamustina Clorhidrato no inhibe a las CYP 1A4, CYP 2C8/10, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4.

Eliminación

El clearance total medio luego de 30 minutos de infusión intravenosa de 120 mg/m² de área de superficie corporal en 12 sujetos fue de 639,4 ml/minuto. Cerca del 20% de la dosis administrada fue recuperada en la orina de 24 horas. La cantidades excretadas en la orina siguen el siguiente orden: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetil-bendamustina. En la bils, son eliminados principalmente los metabolitos polares.

Disfunción hepática

En pacientes con 30 - 70% de compromiso tumoral en el hígado e insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl), el comportamiento farmacocinético no se modificó. No se observó diferencia significativa con pacientes con función hepática y renal normales con respecto a C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2}$, volumen de distribución y clearance. El AUC y el clearance corporal total de Bendamustina Clorhidrato se correlacionan inversamente con la bilirrubina sérica.

Disfunción renal

En pacientes con clearance de creatinina > 10 ml/min incluyendo pacientes diálisis dependientes, no se observó diferencia significativa con pacientes con función hepática y renal normales con respecto a C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2}$, volumen de distribución y clearance.

Sujetos de edad avanzada

Sujetos mayores a 64 años fueron incluidos en estudios farmacocinéticos. Edades mayores no influyen la farmacocinética de la Bendamustina Clorhidrato.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración se realiza por infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos.

La infusión debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Un mal funcionamiento de la médula ósea se encuentra relacionado a un aumento de toxicidad hematológica inducida por quimioterapia. El tratamiento no debe iniciarse si los valores de leucocitos y/o plaquetas se encuentran reducidos a $< 3000/\mu\text{l}$ o $< 75000/\mu\text{l}$, respectivamente.

Monoterapia para Leucemia Linfocítica Crónica:

100 mg/m² de área de superficie corporal de Esevaril los días 1 y 2, cada 4 semanas.

Monoterapia para Linfoma no Hodgkin indolente refractario a rituximab:

120 mg/m² de área de superficie corporal de Esevaril los días 1 y 2, cada 3 semanas.

Mieloma Múltiple:

120 - 150 mg/m² de área de superficie corporal de Esevaril los días 1 y 2, 60 mg/m² de área de superficie corporal de prednisona I.V. o por vía oral en los días 1 a 4, cada 4 semanas.

El tratamiento debe ser interrumpido o retrasado si los valores de leucocitos y/o plaquetas se han reducido a $< 3000/\mu\text{l}$ o $< 75000/\mu\text{l}$, respectivamente. El tratamiento puede ser continuado luego de que los valores de leucocitos hayan aumentado a $> 4000/\mu\text{l}$ y los valores de las plaquetas a $> 100000/\mu\text{l}$.

El nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza luego de 14 - 20 días con recuperación después de 3 - 5 semanas. Se recomienda el monitoreo estricto del recuento sanguíneo en los intervalos libres de terapia.

En el caso de toxicidades no hematológicas las reducciones de la dosis deben estar basadas en el peor grado de toxicidad en el ciclo precedente. Se recomienda una reducción del 50% de la dosis en caso de toxicidad grado 3. La interrupción del tratamiento es recomendada en caso de toxicidad grado 4.

Si un paciente requiere una modificación de la dosis, la reducción de la dosis calculada individualmente debe ser administrada en los días 1 y 2 del ciclo de tratamiento respectivo.

Disfunción Hepática

En base a la información farmacocinética, no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica $< 1,2$ mg/dl). Se recomienda una reducción del 30% de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica 1,2 - 3,0 mg/dl).

No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica $> 3,0$ mg/dl)

Disfunción renal

En base a la información farmacocinética, no es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con clearance de creatinina > 10 ml/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada.

Pacientes pediátricos

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

No hay experiencia en niños y adolescentes con Esevaril.

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencia de la necesidad de realizar ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Reconstitución / Preparación para la administración intravenosa

El polvo liofilizado debe ser reconstituido con agua para inyección, diluido con solución de cloruro de sodio para inyección 0,9% y luego administrado a través de infusión intravenosa. Debe utilizarse técnica aséptica.

Reconstitución

Reconstituir cada frasco de Esevaril conteniendo 25 mg de Bendamustina Clorhidrato en 10 ml de agua para inyección con agitación.

Reconstituir cada frasco de Esevaril conteniendo 100 mg de Bendamustina Clorhidrato en 40 ml de agua para inyección con agitación.

El concentrado reconstituido contiene 2,5 mg/ml de Bendamustina Clorhidrato y debe ser una solución transparente e incolora.

Dilución

Una vez obtenida la solución transparente (generalmente 5 - 10 minutos) diluir inmediatamente la dosis total recomendada de Esevaril con una solución de cloruro de sodio 0,9% para producir un volumen final de aproximadamente 500 ml.

Esevaril debe ser diluido solo con solución de cloruro de sodio 0,9%.

Administración

La solución debe ser administrada mediante infusión intravenosa durante 30 - 60 minutos.

Los frascos son para un solo uso únicamente.

Cualquier producto sin usar o material de descarte debe ser dispuesto de acuerdo a los requerimientos locales.

Estabilidad de la mezcla

El polvo debe ser reconstituido y diluido inmediatamente luego de la apertura del frasco.

Luego de la reconstitución y dilución, la estabilidad química y física se ha demostrado durante 3,5 horas a 25°C / 60% Humedad Relativa y durante 2 días entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión. La administración de Esevaril debe ser completada en este período.

Esevaril no contiene conservantes antimicrobianos.

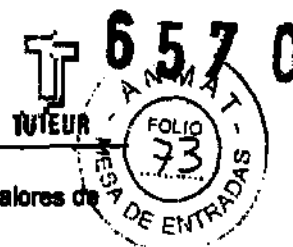
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes.

Durante la lactancia materna.

Disfunción hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

Ictericia.



Supresión severa de la médula ósea y alteraciones severas en el recuento sanguíneo (valores de leucocitos y/o plaquetas < 3000/ μ l o < 75000/ μ l, respectivamente).
Cirugía mayor menos de 30 días antes del inicio del tratamiento.
Infecciones, especialmente aquellas que impliquen leucocitopenia.
Vacunación contra la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

Los pacientes tratados con Bendamustina Clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En el caso de mielosupresión relacionada al tratamiento deben monitorearse, al menos semanalmente, los valores de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. Previo al inicio del próximo ciclo de terapia, se recomiendan los siguientes parámetros: valores de leucocitos y/o plaquetas > 4000/ μ l o > 100000/ μ l, respectivamente.

Infecciones

Se han reportado casos de infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. En reros casos, las infecciones han sido asociadas a hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con neutropenia y/o linfopenia siguiendo un tratamiento con Bendamustina Clorhidrato son más susceptibles a contraer infecciones. Pacientes con mielosupresión siguiendo un tratamiento con Bendamustina Clorhidrato deben ser advertidos de contactar con un médico si experimentan signos o síntomas de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios.

Reacciones cutáneas

Un número de reacciones cutáneas han sido reportadas. Estos eventos incluyeron erupción, reacciones cutáneas tóxicas y exantema buloso. Algunos eventos ocurrieron cuando Bendamustina Clorhidrato fue administrada en combinación con otros agentes anticancerígenos, por lo que la relación precisa no se conoce. Ante la aparición de reacciones cutáneas, éstas pueden progresar e incrementar su severidad con la continuación del tratamiento. Si las reacciones cutáneas progresan, el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato debe ser suspendido o interrumpido. En el caso de reacciones cutáneas severas donde se sospecha la relación con Bendamustina Clorhidrato, el tratamiento debe ser interrumpido.

Pacientes con trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato debe monitorearse atentamente la concentración sanguínea de potasio. Cuando la concentración de potasio sea < 3,5 mEq/l, se deben administrar suplementos de potasio y se deben realizar controles del ECG.

Náuseas, vómitos

Deben administrarse antieméticos para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con Bendamustina Clorhidrato ha sido reportado en pacientes en ensayos clínicos. La aparición del mismo suele ocurrir en un plazo de 48 horas desde la primera dosis de Bendamustina Clorhidrato y, sin intervención, puede conducir a una insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen un estado adecuado

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

del volumen plasmático y un estrecho monitoreo de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y ácido úrico. El uso de alopurinol durante la primera y segunda semana del tratamiento con Bendamustina Clorhidrato puede ser considerado, pero no necesariamente de forma estándar. Sin embargo, han ocurrido algunos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica reportados cuando Bendamustina Clorhidrato y alopurinol fueron administrados concomitantemente.

Anafilaxis

Las reacciones a la infusión de Bendamustina Clorhidrato ocurrieron comúnmente en los ensayos clínicos. Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones. En raras ocasiones, han ocurrido reacciones anafilácticas severas y anafilactoides. Se debe preguntar a los pacientes acerca de los síntomas indicativos de reacciones a la infusión, luego de su primer ciclo de terapia. Deben ser consideradas medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides, en los ciclos subsiguientes, en los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la infusión.

Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de Grado 3 o más graves, generalmente, no fueron expuestos nuevamente a la droga.

Contracepción

Bendamustina Clorhidrato es teratogénica y mutagénica.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento. Los hombres no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Deben ser asesorados acerca de la conservación de espermatozoides, previo al tratamiento con Bendamustina Clorhidrato, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible.

Extravasación

Una inyección extravasal debe ser interrumpida inmediatamente. La aguja debe ser removida luego de una corta aspiración. Luego, el área afectada o tejido debe ser enfriado. El brazo debe estar elevado. No es claro el beneficio de tratamientos adicionales, como el uso de corticosteroides.

Interacción con otras drogas

No se han llevado a cabo estudios de interacción *in vivo*.

Quando Bendamustina Clorhidrato es combinada con agentes mielosupresores, el efecto sobre la médula ósea de Bendamustina Clorhidrato y/o del producto medicinal administrado concomitantemente puede verse potenciado. Cualquier tratamiento que reduzca la condición del paciente o altere la función de la médula ósea puede incrementar la toxicidad de Bendamustina Clorhidrato.

La combinación de Bendamustina Clorhidrato con ciclosporina o tacrolimus puede resultar en una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos y aumentar el riesgo de infección, la cual puede conducir a la muerte. Este riesgo se incrementa en sujetos que ya se encuentran inmunosuprimidos debido a su enfermedad de base.

El metabolismo de Bendamustina Clorhidrato involucra a la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Por lo tanto, existe una interacción potencial con inhibidores de CYP1A2 como la fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir y cimetidina.



Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información suficiente sobre el uso de Bendamustina Clorhidrato en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos Bendamustina Clorhidrato fue letal para el embrión/feto, teratogénica y genotóxica. Durante el embarazo Bendamustina Clorhidrato no debe ser utilizada a menos que sea claramente necesaria. La madre debe ser informada acerca del riesgo para el feto. Si el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato es absolutamente necesario durante el embarazo o si el embarazo ocurre durante el tratamiento, la paciente debe ser informada acerca del riesgo para el niño por nacer y debe ser monitoreada cuidadosamente. La posibilidad de asesoramiento genético debe ser considerada.

Mujeres en edad fértil / contracepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos de contracepción efectivos, tanto antes como después de la terapia con Bendamustina Clorhidrato.

Debe aconsejarse a los hombres iniciando el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato no procrear durante o hasta 6 meses después del mismo. Se debe aconsejar acerca de la conservación de esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible causada por la terapia con Bendamustina Clorhidrato.

Lactancia

No se conoce si Bendamustina Clorhidrato pasa a la leche materna, por lo tanto, Bendamustina Clorhidrato se encuentra contraindicada durante la lactancia. La lactancia debe ser discontinuada durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias. Sin embargo, se ha reportado durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato ataxia, neuropatía periférica y somnolencia. Los pacientes deben ser instruidos acerca del potencial peligro de realizar tareas como conducir y operar maquinarias, si experimentan estos síntomas.

Carcinogénesis y mutagénesis

Estudios en animales demostraron que Bendamustina Clorhidrato es embriotóxica y teratogénica.

Bendamustina Clorhidrato induce aberraciones en los cromosomas y es mutagénica tanto *in vivo* como *in vitro*. Bendamustina Clorhidrato fue carcinogénica en estudios a largo plazo en ratones hembras.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el tratamiento con Bendamustina Clorhidrato fueron reacciones adversas hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), toxicidades dermatológicas (reacciones alérgicas), síntomas constitucionales (fiebre), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos).

La siguiente tabla refleja los datos observados durante los ensayos clínicos realizados con Bendamustina Clorhidrato.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Fam. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

6570

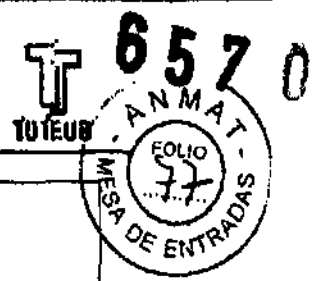


ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

MedDRA Sistema de clasificación por órganos	Muy comunes ≥ 1/10	Comunes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco comunes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raros ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muy raros < 1/10000
Infecciones e infestaciones	Infecciones*			Sepsis	Neumonía primaria atípica
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Leucopenia*, Trombocitopenia	Hemorragia, Anemia, Neutropenia			Hemólisis
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad*		Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		Insomnio		Somnolencia, Afonía	Disgeusia, Parestesia, Neuropatía sensorial periférica, Síndrome anticolinérgico, Desórdenes neurológicos, Ataxia, Encefalitis
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina pectoris, Arritmia	Derame pericárdico		Taquicardia, Infarto de miocardio, Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión, Hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Fiebricitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos	Diarrea, Constipación, Estomatitis			Esofagitis hemorrágica, Hemorragia gastrointestinal
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		Alopecia, Trastornos cutáneos*		Eritema, Dermatitis, Prurito, Erupción macular-pepilar, Hiperhidrosis	
Trastornos del sistema reproductivo y mamas		Amenorrea			Infertilidad
Trastornos generales y condición del sitio de administración	Inflamación de la mucosa, Fatiga, Fiebre	Dolor, Escalofríos, Deshidratación, Anorexia			Falla multiorgánica
Investigaciones	Disminución de hemoglobina, Aumento de	Aumento de AST, Aumento de ALT, Aumento de			

[Signature]
 Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
 Fern. Edgardo Castagn:
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

	creatinina, Aumento de urea	fosfatasa alcalina, Aumento de bilirrubina, Hipopotasemia			
--	-----------------------------------	--	--	--	--

*Sin otra especificación.

Un reducido número de casos de síndrome de Stevens-Johnson y Neurólisis Epidérmica Tóxica han sido reportados en pacientes tratados con Bendamustina Clorhidrato en combinación con alopurinol o en combinación con alopurinol y rituximab.

La relación CD4/CD8 puede verse reducida. Se ha observado una reducción del recuento de linfocitos. El riesgo de infección (por ejemplo, con herpes zoster) puede incrementarse en pacientes inmunosuprimidos.

Se han reportados casos aislados de necrosis luego de la administración extravascular accidental y neurólisis epidérmica tóxica, síndrome de lisis tumoral y anafilaxis.

Han sido reportados casos de tumores secundarios, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No ha sido determinada la asociación con la terapia con Bendamustina Clorhidrato.

ESTUDIOS CLINICOS

Leucemia Linfocítica Crónica

La indicación para el uso en Leucemia Linfocítica Crónica está basada en un estudio abierto de comparación de Bendamustina Clorhidrato con clorambucil. En el estudio aleatorio, multicéntrico, prospectivo, se incluyeron 319 pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en Estado B o C de Binet, sin tratamiento previo. La primera línea de tratamiento con Bendamustina Clorhidrato 100 mg/m² IV en los días 1 y 2 (BEN) fue comparada con el tratamiento con clorambucil 0,8 mg/Kg en los días 1 y 15 (CLB), durante 6 ciclos en ambos grupos. Los pacientes recibieron alopurinol con el fin de prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes tratados con BEN tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión significativamente mayor que los pacientes tratados con CLB (21,5 vs 8,3 meses, p < 0,0001 en el último seguimiento). Estadísticamente, la supervivencia general no fue significativamente diferente (mediana no alcanzada). La mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses en el tratamiento con BEN y 6 meses con CLB (p < 0,0001). La evaluación de la seguridad en ambos grupos de tratamiento no reveló ningún efecto indeseable inesperado, en la naturaleza y frecuencia. La dosis de BEN fue reducida en el 34% de los pacientes. El tratamiento con BEN fue discontinuado en el 3,9% de los pacientes debido a reacciones alérgicas.

Linfoma no Hodgkin

La indicación para Linfoma no Hodgkin indolente está basada en dos ensayos de fase II no controlados.

En el estudio pivotal, prospectivo, multicéntrico, abierto, 100 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B indolente refractario a la monoterapia con rituximab o combinada, fueron tratados con Bendamustina Clorhidrato como agente único. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 cursos previos de quimioterapia o terapia biológica. La mediana del número de cursos previos conteniendo rituximab fue 2. Los pacientes no habían tenido respuesta o presentaron progresión dentro de los 6 meses luego del tratamiento con rituximab. La dosis de Bendamustina Clorhidrato

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fern. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado Inyectable

fue de 120 mg/m² IV los días 1 y 2, durante al menos 6 ciclos. La duración del tratamiento dependió de la respuesta (6 ciclos previstos). La tasa de respuesta global fue de 75%, incluyendo 17% de respuesta completa y 58% de respuesta parcial, según la evaluación de un comité de revisión independiente. La mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas. Bendamustina Clorhidrato fue generalmente bien tolerada cuando fue administrada en la dosis y esquema descriptos.

La indicación además está basada en otro estudio prospectivo, multicéntrico, abierto que incluye 77 pacientes. La población de pacientes fue más heterogénea incluyendo: Linfoma no Hodgkin de células B indolente o transformado, refractario a la monoterapia con rituximab o en combinación. Los pacientes no tuvieron respuesta o presentaron progresión dentro de los 6 meses o tuvieron una reacción adversa al tratamiento previo con rituximab. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 cursos previos de quimioterapia o terapia biológica. La mediana del número de cursos previos conteniendo rituximab fue 2. La tasa de respuesta global fue de 78% con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (29 [IC 95% 22,1; 43,1] semanas).

Mieloma Múltiple

En un estudio abierto, aleatorio, multicéntrico y prospectivo, se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (Estadio II con progresión o Estadio III, de Durie-Salmon). La terapia de primera línea con Bendamustina Clorhidrato en combinación con prednisona (BP) fue comparada con el tratamiento con melfalan y prednisona (MP). Ni la elegibilidad al trasplante o la presencia de comorbilidad específica jugaron un rol para la inclusión en el ensayo. Se administró Bendamustina Clorhidrato en dosis de 150 mg/m² IV en los días 1 y 2 ó melfalán en dosis de 15 mg/m² IV en cada día 1, en combinación con prednisona. La duración del tratamiento dependió de la respuesta y el promedio fue de 6,8 ciclos en el grupo BP y 8,7 ciclos en el grupo MP.

Los pacientes en tratamiento con BP tuvieron una supervivencia libre de progresión media mayor que los pacientes tratados con MP (15 [IC 95% 12-21] vs 12 [IC 95% 10-14] meses) (p= 0,0566). La mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue de 14 meses en el tratamiento con BP y 9 meses en el tratamiento con MP. La duración de la remisión fue de 18 meses en el tratamiento con BP y 12 meses en el tratamiento con MP. La diferencia en la supervivencia total no fue significativa (35 meses en el tratamiento con BP vs 33 meses en el tratamiento con MP). La tolerabilidad en ambos grupos de tratamiento fue consistente con el perfil de seguridad conocido de los respectivos medicamentos, con reducciones de dosis más significativas en el grupo de BP.

SOBREDOSIS

Después de la aplicación de Bendamustina Clorhidrato durante 30 minutos cada 3 semanas, la máxima dosis tolerada (DMT) fue de 280 mg/m². Los eventos cardíacos grado 2, que fueron compatibles con cambios isquémicos en el ECG, fueron considerados como limitantes de la dosis.

En un estudio posterior con 30 minutos de infusión de Bendamustina Clorhidrato, administrada en los días 1 y 2 cada 3 semanas, la DMT encontrada fue de 180 mg/m². La toxicidad limitante de la dosis fue trombocitopenia de grado 4. En este esquema, la toxicidad cardíaca no fue limitante de la dosis.

No existe un antídoto específico. Pueden realizarse trasplantes de médula ósea y transfusiones (plaquetas, eritrocitos concentrados) o pueden administrarse factores de crecimiento hematológicos como contramedida para controlar los efectos adversos hematológicos.

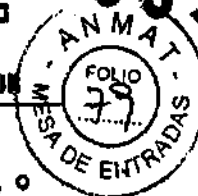
Bendamustina Clorhidrato y sus metabolitos activos son dializables en una pequeña medida.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

Fern. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

T
TUTEUR



Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Gutiérrez: Tel.: 011-4962-2247/6666
Hospital Posadas: Tel.: 011-4654-6648; 4658-3001 al 20; 4658-7777
Hospital Fernández: Tel.: 011-4808-2600/2650/2655

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Durante la manipulación de Bendamustina Clorhidrato debe ser evitada la inhalación, el contacto con la piel o con membranas mucosas (utilizar guantes y ropa de protección). Las zonas contaminadas del cuerpo deben ser enjuagadas con agua y jabón, los ojos deben ser lavados con solución fisiológica. De ser posible, se recomienda trabajar en mesas de trabajo de seguridad especiales (flujo laminar) con papel absorbente desechable impermeable a los líquidos. Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de la manipulación de citostáticos.

CONSERVACION

Esevaril debe ser conservado a 25°C. Conservar en su envase original hasta el momento de uso para proteger de la luz.

Luego de la reconstitución y dilución, la solución puede ser conservada durante 3,5 horas a 25°C / 60% Humedad Relativa y durante 2 días entre 2°C y 8°C en bolsas para infusión.

PRESENTACION

Esevaril 25 mg y 100 mg. Polvo liofilizado inyectable.
Envases conteniendo 1, 2, 4 y 10^o frascos ampolla.
**Uso hospitalario exclusivo.*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3448/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

T 6570
TUTEUR

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

PROYECTO DE RÓTULO



ESEVARIL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:	
Bendamustina Clorhidrato	25 mg
Manitol	42,5 mg

Conservar a 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:


Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2 y 4 frascos ampolla.


Fam. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

T
TUTEURESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectablePROYECTO DE RÓTULO

ESEVARIL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada
 Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:	
Bendamustina Clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

Conservar a 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:


Fecha de Vencimiento:


LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3448/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2 y 4 frascos ampolla.


 Fann. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

T 6570

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable



PROYECTO DE RÓTULO

ESEVARIL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 10 frascos ampolla (uso hospitalario exclusivo).

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:	
Bendamustina Clorhidrato	25 mg
Manitol	42,5 mg

Conservar a 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3448/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ESEVARIL / BENDAMUSTINA HCl Polvo liofilizado inyectable

PROYECTO DE RÓTULO



ESEVARIL
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 10 frascos ampolla (uso hospitalario exclusivo).

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:	
Bendamustina Clorhidrato	100 mg
Manitol	170 mg

Conservar a 25°C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote N°:


Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.