



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

DISPOSICIÓN N° 7 240

BUENOS AIRES, 28 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021890-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



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

DISPOSICIÓN N° 7240

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 el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN N°

7 24 0

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 BEMUX y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5,

ARTICULO 2º - Autorízase 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya

Jim



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

DISPOSICIÓN N° 7 24 0

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.

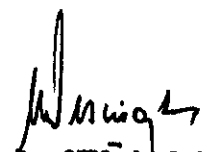
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse 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°:1-0047-0000-021890-12-0

DISPOSICIÓN N°:

7 24 0


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7 24 0

Nombre comercial: BEMUX.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: PALPA 2862, CABA - CALLE 3 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BEMUX.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC): BENDAMUSTINA ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADO UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH): BENDAMUSTINA PARA INYECCIÓN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LNH INDOLENTE DE CELULAS B QUE HA



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

7 24 0

PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BEMUX.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC): BENDAMUSTINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON

DMM ↗



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

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADO UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH): BENDAMUSTINA PARA INYECCIÓN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LNH INDOLENTE DE CELULAS B QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN RÉGIMEN QUE CONTenga RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

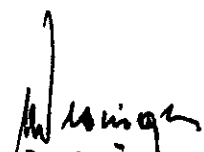
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

7 2 4 0


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

7 240
W. Orsinger

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX
BENDAMUSTINA 25 mg
Inyectable Liofilizado

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	c.s.p.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

PROYECTO DE RÓTULO

BEMUX
BENDAMUSTINA 100 mg
Inyectable Liofilizado

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	c.s.p.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Eicano 4938, Capital Federal (1427)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

PROYECTO DE ROTULO

**BEMUX
BENDAMUSTINA 25 mg
Inyectable Liofilizado**

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125,0 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

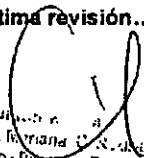
**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión...


LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.
Farm. Mariana S. S. de Guzmán
Co-Directora Técnica
M.N. 15.981


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Eivira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX
BENDAMUSTINA 100 mg
Injectable Liofilizado

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500,0 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

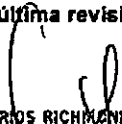
**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

Fecha de última revisión...


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.591


LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO

BEMUX
BENDAMUSTINA 25 mg
BENDAMUSTINA 100 mg
Polvo liofilizado para Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina 25mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	c.s.

Bendamustina 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico
Código ATC: L01AA09

INDICACIONES

Leucemia linfática crónica (LLC)

Bendamustina está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica en pacientes para los que no es apropiada una quimioterapia combinada con fludarabina.

Linfoma no Hodgkin (LNH)

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

Mieloma múltiple

Bendamustina está indicada para terapia de primera línea en mieloma múltiple (estadio II de Durie-Salmon con progresión o estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes que tienen más de 65 años y no son apropiados para un trasplante autólogo de células madre y que ya presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye un tratamiento con talidomida o bortezomib.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

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

FARMACOCINETICA

Distribución

La unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas del suero humano oscila entre el 94% y 96%, y es independiente de la concentración de 1-50 µg/mL. No es probable que Bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre humana osciló entre 0.84 a 0.86 sobre un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL indicando que Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos. En humanos, la media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue aproximadamente 25L.

Metabolismo

Información publicada sobre estudio *in vitro* indica que la Bendamustina se metaboliza principalmente vía hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Dos metabolitos activos menores, M3 y M4, se forman principalmente vía CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 en relación con el compuesto original, respectivamente, sugiriendo que la actividad citotóxica se debe principalmente a Bendamustina.

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

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en humanos. Estudios preclínicos publicados de Bendamustina radiomarcada mostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó en las excreciones, principalmente en heces.

El clearance de Bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis simple de Bendamustina intravenosa de 120 mg/m² durante 1 hora, la vida media del compuesto original es aproximadamente 40 min. La vida media de eliminación terminal de M3 y M4 es aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se

espera poca o ninguna acumulación de Bendamustina en plasma, administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina debería utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe utilizarse en pacientes con un clearance de creatinina < 40 ml/min.

Insuficiencia hepática

Según la bibliografía consultada no hubo un efectos significativos de la insuficiencia hepática leve sobre la farmacocinética de Bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg /m². Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no debe ser usada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10xLSN y bilirrubina total 1.5-3X LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto de la edad

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

Efecto de la raza

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

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

• Dosificación para LLC

Dosificación recomendada:

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

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

En caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o mayor, de relevancia clínica, debe retrasarse la administración de Bendamustina. Una vez que la toxicidad no hematológica sea de grado 1 o menor y el recuento sanguíneo haya mejorado (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] ≥1x10⁹ /L), se puede reiniciar con Bendamustina a criterio del médico responsable. Además, puede justificarse una reducción de la dosis.

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

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

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

- **Dosificación para LNH**

Dosificación recomendada:

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

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

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

Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad grado 4, reducir la dosis hasta 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad grado 3 o mayor, reducir la dosis a 90 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de grado 3 o mayor se repite, reducir la dosis a 60 mg/m² en los días 1 y 2 de cada ciclo

Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa

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

Vial de Bendamustina 25 mg: Añadir 10 ml de agua estéril para inyección

Vial de Bendamustina 100 mg: Añadir 40 ml de agua estéril para inyección.

Agitar bien para lograr una solución clara e incolora o amarillo pálido con una concentración de Bendamustina clorhidrato de 2,5 mg/mL. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 5 minutos. Si se observan partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basada en una concentración de 2,5 mg/mL) y transferir inmediatamente a una bolsa de infusión de 500mL de 0,9% de Cloruro de Sodio. La solución reconstituida debe transferirse a una bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferirla, mezclar los componentes de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser una solución incolora.

Usar agua estéril para inyección, para la reconstitución y luego 0,9% d cloruro de sodio, para la dilución. Ningún otro diluyente a demostrado ser compatible.

Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración siempre que la solución y el envase lo permitan.

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

Estabilidad

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

Administración, conservación y manejo

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones preparadas a partir de Bendamustina. Se recomienda el uso de guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de Bendamustina toma contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si Bendamustina toma contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

CONTRAINDICACIONES

Bendamustina está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a Bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

Los pacientes tratados con Bendamustina son propensos a experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. En los estudios clínicos publicados se observaron nadirs hematológicos principalmente en la tercera semana de tratamiento. Dichos nadirs pueden requerir retrasos en la dosis si los valores recomendados no son alcanzados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del próximo ciclo de terapia, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a $1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a $75 \times 10^9/L$.

Infecciones

Se ha reportado infección, incluyendo neumonía y sepsis, en pacientes adultos y pediátricos. La infección ha sido asociada con hospitalización, shock séptico y muerte. Los pacientes con mielosupresión bajo tratamiento con Bendamustina son más susceptibles a infecciones. Se les recomienda a estos pacientes contactarse con un médico si tienen síntomas o signos de infección.

Reacciones a la infusión y anafilaxias

Las reacciones a la infusión de Bendamustina suele ocurrir comúnmente en estudios clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y rash. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente durante el segundo y los siguientes ciclos de terapia. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y discontinuar la terapia en caso de reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes por síntomas que indiquen reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas de grado 3 o mayor no volvieron a ser sometidos a la terapia. En los ciclos posteriores deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides, en pacientes que hayan experimentado reacciones a la

infusión grado 1 o 2 previamente. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento para pacientes con reacciones a la infusión de grado 3 o 4.

Síndrome de lisis tumoral

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

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

Reacciones cutáneas

Se han reportado una serie de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyeron rash, reacciones tóxicas de la piel y exantema bulloso. Algunos eventos ocurrieron cuando Bendamustina se administró en combinación con otros agentes anticancerígenos, por lo que la relación precisa con Bendamustina se desconoce.

En un estudio de Bendamustina (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrosis epidérmica tóxica (NET). NET ha sido reportado para rituximab. Se han reportado casos, algunos fatales, de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y NET cuando Bendamustina se administró de manera concomitante con Alopurinol y otras medicaciones conocidas por causar estos síndromes. No se puede determinar la relación con Bendamustina.

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

Otras neoplasias malignas

Hay reportes de enfermedades malignas y premalignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con Bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide grave y carcinoma bronquial. La asociación con Bendamustina no ha sido determinada.

Extravasión

Hay reportes postmarketing de extravasiones de Bendamustina que resultaron en hospitalización debido a eritemas, marcada hinchazón, y dolor. Se deberán tomar precauciones para evitar la extravasión, incluyendo monitoreo del sitio de infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección, y necrosis durante o después de la administración de Bendamustina.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales de interacciones farmacocinéticas entre Bendamustina y otras drogas. Los metabolitos activos de Bendamustina, gama-hidroxi-bendamustina (M3) y N-desmetil-bendamustina (M4), se forman vía citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (ej.: fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y disminuir las

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

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

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

Uso en poblaciones específicas

Embarazo: Categoría D

Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Según la bibliografía consultada, dosis intraperitoneales simples de Bendamustina desde 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administrada durante la organogénesis causaron un aumento de resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso corporal de los fetos. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con la droga, debe ser advertida sobre el posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Uso pediátrico

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

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

En el estudio mencionado, la farmacocinética de Bendamustina a dosis de 90 y 120 mg/m² fueron evaluadas en 5 y 38 pacientes, respectivamente, de 1 a 19 años.

El clearance ajustado a la media geométrica de la superficie corporal fue de 14.2 L/h/m². La exposición (AUC₀₋₂₄ y C_{máx}) a Bendamustina en pacientes pediátricos luego de una infusión intravenosa de 120 mg/m² durante 60 minutos fue similar a aquella en adultos administrados con la misma dosis.

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Bendamustina. Bendamustina debe ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe usarse en pacientes con CrCL < 40 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bendamustina. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada (AST 2.5-10x LSN y bilirrubina total 1.5-3x LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto del género

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

Repercusiones sobre la capacidad de manejo y para operar máquinas

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

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Bendamustina fue carcinogénico en ratones. Bendamustina es mutágeno y clastógeno, según la bibliografía consultada. Se ha reportado alteración de la espermatogénesis, azoospermia, y aplasia germinal total en pacientes hombres tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunas instancias la espermatogénesis puede presentarse nuevamente en paciente en remisión, pero esto puede ocurrir varios años después de que la quimioterapia intensiva haya sido discontinuada. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de su capacidad reproductiva.

REACCIONES ADVERSAS

Se reportaron reacciones adversas de acuerdo con los Criterios de toxicidad Común (CTC) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) v2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) que ocurrieron con una frecuencia mayor al 15% fueron pirexia (24%), náusea (20%), y vómitos (16%).

Las reacciones adversas serias que se manifestaron en más del 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía.

Reacciones adversas que se manifestaron con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con el tratamiento de Bendamustina fueron hemólisis, neumonía atípica, sepsis, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Otras reacciones adversas frecuentes

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia, fatiga, escalofríos, malestar, debilidad, dolor en el sitio de infusión, dolor de pecho y edema periférico.

Infecciones e Infestaciones: sinusitis, infección, neumonía, herpes simple, herpes zoster, candidiasis oral, nasofaringitis y neutropenia febril.

Trastornos del Sistema Cardiovascular taquicardia, insuficiencia cardíaca

Trastornos del Sistema Digestivo: constipación, estomatitis, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia y distensión abdominal.

Trastornos Hematológicos: síndrome mielodisplásico

Trastornos del Sistema Inmune: hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y de Nutrición anorexia, deshidratación, disminución del apetito e hipocalcemia

De índole Musculoesqueléticas: dolor de espalda, artralgia y dolor de hueso.

Trastornos del Sistema Nervioso: dolor de cabeza, disgeusia y mareo.

Trastornos del Sistema Respiratorio: infección en el tracto respiratorio superior, fibrosis pulmonar, disnea, dolor faringolaríngeo, sibilancias, congestión nasal y tos.

Trastornos de la Piel y las Extremidades: sudoración nocturna, hiperhidrosis y dolor en extremidades.

Trastornos del Sistema Urogenital: insuficiencia renal e infección en el tracto urinario

Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad y depresión

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: rash, prurito y sequedad en la piel

Trastornos vasculares: hipotensión

Anomalías de laboratorio: disminución de hemoglobina, disminución de plaquetas, disminución de leucocitos, disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos

Según la bibliografía consultada el 34% de los pacientes que participaron de un estudio, experimentaron aumentos de la bilirrubina. Los pacientes tratados con Bendamustina pueden también experimentar cambios en los niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, debe continuarse con el monitoreo de estos parámetros para asegurarse que no ocurra un deterioro significativo.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Bendamustina. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: anafilaxia; y reacciones en el sitio de inyección o infusión incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor e hinchazón.

Las reacciones cutáneas incluyendo SSJ y NET se han manifestado cuando Bendamustina fue administrado de manera concomitante con alopurinol y otras medicaciones conocidas por causar estos síndromes.

SOBREDOSIFICACION

La LD50 intravenosa de Bendamustina HCl es 240 mg/m² en el ratón y la rata. Las toxicidades incluyen sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultades respiratorias. La dosis máxima recibida que se reportó fue 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días luego de la dosis. Estos cambios incluyeron prolongaciones del QT, taquicardia sinusal, desviaciones de ST y T y bloqueo fascicular anterior izquierdo. Las enzimas cardíacas y las fracciones de inyección permanecieron normales en todos los pacientes. No se conoce un antídoto específico para Bendamustina. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de soporte general, incluyendo monitoreo de parámetros hematológicos y ECGs.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Envase con 1 frasco ampolla de BEMUX®.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND-PLANTA INDUSTRIAL PILAR**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BENDAMUSTINA
BENDAMUSTINA 25 mg - 100 mg
Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualitativa

Ingrediente activo: Cada frasco ampolla contiene 25 mg o 100 mg de Bendamustina clorhidrato.

Ingrediente inactivo: manitol.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento fue recetado para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

- Si cualquiera de los efectos adversos se agudiza, o si nota algún efecto adverso que no aparece en este prospecto, por favor hable con su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Bendamustina y para qué se utiliza
2. Antes de empezar a tomar Bendamustina.
3. Cómo utilizar Bendamustina.
4. Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Bendamustina
6. Información adicional

1. Qué es Bendamustina y para qué se usa

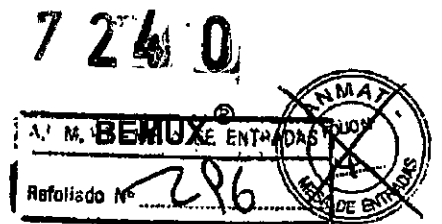
Bendamustina se usa para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer. (medicamentos citotóxicos)

Bendamustina se usa solo (monoterapia) o en combinación con otras medicinas para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Leucemia linfocítica crónica en los casos en que la quimioterapia combinada con fludaranbina no es apropiada para usted.
- Linfoma no Hodgkin, para pacientes que no respondieron o solo lo hicieron brevemente al tratamiento con rituximab



Laboratorios
RICHMOND



En caso de extravasación (inyección involuntaria en el tejido por fuera de los vasos sanguíneos) se debe interrumpir inmediatamente la inyección. La aguja debe retirarse después de una breve aspiración. A partir de entonces el área afectada del tejido debe ser enfiada. No está claro el beneficio de los tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides.

Tomando otras medicinas

Por favor consulte con su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos obtenidos sin receta.

Si Bendamustina se usa en combinación con otros medicamentos que inhiben la formación de la sangre en la médula ósea, este efecto sobre la médula ósea puede intensificarse.

Los medicamentos citostáticos pueden disminuir la efectividad de las vacunas con virus vivos. Además, los medicamentos citostáticos aumentan el riesgo de una infección después de la vacunación con vacunas vivas (ej: vacunación viral)

Embarazo y lactancia

Embarazo

Bendamustina puede causar daño genético y ha causado malformaciones en estudios en animales. No debe usar Bendamustina durante el embarazo a menos que así lo haya indicado su médico. En caso de tratamiento debe consultar a su médico sobre el riesgo de posibles efectos adversos para el niño por nacer y se recomienda buscar una opinión genética.

Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz antes y durante el tratamiento con Bendamustina. Si se produce un embarazo durante su tratamiento con Bendamustina debe informar inmediatamente a su médico y busque un consejo genético.

Si usted es un hombre, evite tener un niño durante el tratamiento con Bendamustina y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Existe el riesgo de que el tratamiento con Bendamustina le provoque infertilidad y puede que desee buscar asesoramiento sobre la conservación de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Lactancia

No debe tomar Bendamustina durante la lactancia. Si el tratamiento es necesario, debe discontinuar la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otro medicamento.

Conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni maneje maquinas si experimenta efectos secundarios, como mareos y falta de coordinación.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariña C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

3


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

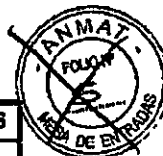


Laboratorios
RICHMOND

7 2 4 0

BEMUX®

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 297



3. Como utilizar Bendamustina

Bendamustina se administra por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos en varias dosis, ya sea solo (monoterapia) o en combinación con otros medicamentos.

No debe iniciarse el tratamiento si los glóbulos blancos (leucocitos) se encuentran por debajo de 3000 células/l o si su recuento de plaquetas está por debajo de 75000 células/l. Su médico determinara estos valores a intervalos regulares

Leucemia linfocítica crónica

Bendamustina 100 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los Días 1 + 2
Repetir el ciclo luego de 4 semanas hasta 6 veces	

Linfoma no Hodgkin

Bendamustina 120 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los Días 1 + 2
Repetir el ciclo luego de 3 semanas al menos 6 veces	

Mieloma múltiple

Bendamustina 120 - 150 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los Días 1 + 2
Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los Días 1-4
Repetir el ciclo luego de 4 semanas al menos 3 veces	

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son menores a 3000/ μ l o 75000/ μ l, respectivamente. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos hayan subido a 4000/ μ l y las plaquetas a 100000/ μ l.

Insuficiencia renal o hepática

Dependiendo del grado de deterioro de la función hepática, puede ser necesario ajustar la dosis (en un 30% en el caso de la disfunción hepática moderada). Un ajuste de dosis es necesario en caso de deterioro de la función renal. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de la dosis.

Modo de administración

El tratamiento con Bendamustina debe llevarse a cabo únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le dará la dosis exacta de Bendamustina y tomara las precauciones necesarias.



Laboratorios
RICHMOND

7 2 4 0

BEMUX®

A.M.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Retollado N° 298



Su médico le administrará la solución para perfusión después de la preparación según lo prescrito. Se administra la solución en una vena en forma de infusión durante 30 a 60 minutos.

Duración del tratamiento

No hay límite de tiempo establecido como regla general para el tratamiento con Bendamustina. La duración del tratamiento depende de su respuesta al mismo y de su enfermedad.

Si usted está preocupado o tiene alguna pregunta respecto del tratamiento con Bendamustina, por favor consulte a su médico o enfermera.

Si olvida usar Bendamustina

Si se olvida una dosis de Bendamustina, su médico probablemente mantenga el esquema dosificación habitual.

Si usted deja de usar Bendamustina

Su médico decidirá si interrumpir el tratamiento o cambiar a una preparación diferente.

Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Las siguientes definiciones de frecuencia se utilizan al evaluar los efectos secundarios:

Muy común afecta a más de 1 usuario cada 10

Común. afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 100 usuarios

Poco común: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 1000

Raro: afecta entre 1 y 10 usuarios de cada 10000

Muy raro: afecta a menos de 1 usuario cada 10000

Desconocido: la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible.

Muy raramente se han observado cambios en los tejidos (necrosis) tras la inyección accidental fuera de los vasos sanguíneos (extravasular). Un signo de la administración fuera de los vasos sanguíneos puede ser una sensación de ardor en el lugar donde se inserte la aguja. La consecuencia de la administración de esta manera puede ser dolor y mala cicatrización de defectos de la piel.

Los efectos adversos limitados por la dosis es el deterioro de la función de la médula ósea, que generalmente vuelve a la normalidad al terminar el tratamiento. La supresión de la función de la médula ósea aumenta el riesgo de infección.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Muy comunes

- Recuento de glóbulos blancos bajo (leucopenia)
- Disminución del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina)
- Bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia)
- Infecciones
- Sensación de malestar (nauseas)
- Vómitos
- Inflamación de la mucosa
- Aumento del nivel de creatinina
- Aumento del nivel de urea
- Fiebre
- Fatiga

Común

- Sangrado (hemorragia)
- Perturbaciones del metabolismo a causa de las células cancerosas que mueren liberando su contenido al torrente sanguíneo.
- Reducción de los glóbulos rojos que puede causar palidez en la piel y debilidad o falta de aire (anemia)
- Recuentos de neutrófilos bajos (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad tales como inflamación alérgica de la piel (dermatitis), urticaria
- Aumento de las enzimas AST/ALT
- Aumento en la enzima alcalina fosfatasa
- Disminución de los niveles de potasio
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Presión alta o baja (hiper o hipotensión)
- Alteración de la función pulmonar
- Diarrea
- Constipación
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Perdida de apetito
- Perdida de cabello
- Cambiso en la piel
- Falta del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación

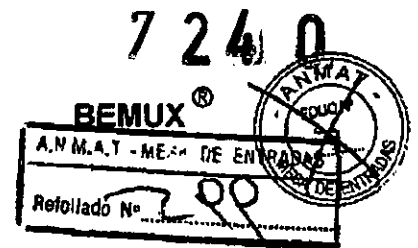
Poco común

- Acumulación de líquido en el saco del corazón. (escape de fluido al espacio pericárdico)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.681

6

LABORATORIOS RICHMOND
Elvirá Zini
Apoderada





Laboratorios
RICHMOND

Raro

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones de hipersensibilidad alérgica severa (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Perdida de voz (afonía)
- Colapso circulatorio agudo
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picazón (prurito)
- Rash en la piel (exantema macular)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)

Muy raro

- Inflamación primaria atípica de los pulmones (neumonía)
- Ruptura de los glóbulos rojos
- Rápida disminución de la presión sanguínea con reacciones cutáneas o rash (shock anafiláctico)
- Alteración del gusto
- Alteración en la sensibilidad
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedad del sistema nervioso (síndrome anticolinérgicos)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento del ritmo cardíaco (taquicardia)
- Ataque al corazón, dolor de pecho (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
- Sangrado del estómago o del intestino
- Infertilidad
- Falla orgánica múltiple

Ha habido reportes de tumores secundarios (síndrome mielodisplásico, AML, carcinoma bronquial) luego del tratamiento con Bendamustina.

No se ha podido determinar una relación clara con Bendamustina.

Se ha informado un pequeño número de casos de reacciones cutáneas severas (síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica). La relación con Bendamustina no está clara.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve grave, o si nota algún efecto adverso que no está listado en este prospecto, por favor consulte con su médico.

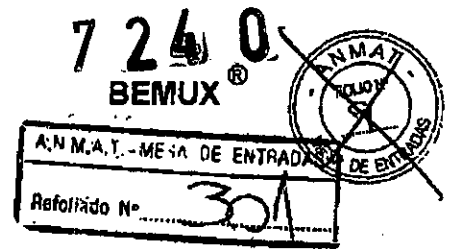
7260
BEMUX



A.N.M.A.T. - MEZA DE ENTRADAS
Refolado N° 500



Laboratorios
RICHMOND



5. Conservación de Bendamustina

- Mantener fuera del alcance de los niños
- No usarlo luego de la fecha de vencimiento, que figura en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C

6. Información adicional

Que contiene Bendamustina

La sustancia activa es Bendamustina. Cada frasco ampolla contiene 25 mg o 100 mg de Bendamustina clorhidrato.

Ingrediente inactivo: manitol.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvirá Zini
Apoderada



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021890-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 7240, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BEMUX.

Nombre/s genérico/s: BENDAMUSTINA.

Industria: ARGENTINA.

§ Lugar/es de elaboración: PALPA 2862, CABA - CALLE 3 517/519, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BEMUX.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC):



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

BENDAMUSTINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFATICA CRONICA EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADO UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARANBINA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH): BENDAMUSTINA PARA INYECCION ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LNH INDOLENTE DE CELULAS B QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN REGIMEN QUE CONTENGA RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

§ Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

M



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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BEMUX.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC): BENDAMUSTINA ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN PACIENTES PARA LOS QUE NO ES APROPIADO UNA QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON FLUDARABINA. LINFOMA NO HODGKIN (LNH): BENDAMUSTINA PARA INYECCIÓN ESTÁ INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LNH INDOLENTE DE CELULAS B QUE HA PROGRESADO DURANTE O DENTRO DE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O UN RÉGIMEN QUE CONTenga RITUXIMAB.

① Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

M



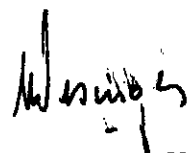
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N° **57299**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de ~~28 NOV 2013~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7240**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.