República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8216-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Noviembre de 2021

Referencia: EX-2021-86206301-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-86206301-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BENZIMIR / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg; aprobada por Certificado Nº 57.025.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BENZIMIR / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECCION / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-95853384-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.025, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-86206301-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.03 11:58:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.03 11:58:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BENZIMIR®
Bendamustina Clorhidrato
Polvo Liofilizado para Inyección

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:

	BENZIMIR® 25 mg	**BENZIMIR® 100 mg**
Bendamustina clorhidrato (equivalente a Bendamustina Clorhidrato Monohidrato 26,1 mg y 104,6 mg respectivamente)	25 mg	100 mg
Manitol	42,5 mg	170 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico - Alquilante
Código ATC: L01AA09

INDICACIONES
Leucemia linfocítica crónica
BENZIMIR® está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). No fue establecida su eficacia relativa en la terapia de primera línea con otras drogas que no sea clorambucilo.

Linfoma No Hodgkin
BENZIMIR® está indicado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) de células B indolente, que progresaron durante o dentro de los seis meses de quimioterapia con rituximab o de un régimen conteniendo rituximab.

Mieloma múltiple
BENZIMIR ® está indicado como 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 presentan una neuropatía clínica al momento del diagnóstico, con lo cual se excluye el tratamiento con talidomida o bortezomib.

NOTA:
En estudios clínicos recientes se observó una mayor mortalidad cuando se utilizó bendamustina en tratamientos combinados no aprobados

IF-2021-55853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(obinutuzumab y rituximab) o fuera de las indicaciones aprobadas (linfoma folicular). Las toxicidades fatales se debieron principalmente a infecciones (oportunistas), pero también se reportaron algunas toxicidades cardíacas, neurológicas y respiratorias fatales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La bendamustina es un agente bifuncional derivado de la mecloretamina que contiene un anillo benzimidazol similar a las purinas. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilos electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con regiones nucleofílicas, ricas en electrones, dando como resultado uniones cruzadas entre las cadenas de ADN. La unión bifuncional covalente puede llevar a la muerte celular por varias vías. Bendamustina es activa contra las células que se dividen y las células quiescentes. Se desconoce aún el mecanismo de acción exacto de la bendamustina.

Farmacocinética

Absorción

Luego de una única dosis intravenosa (IV) de bendamustina, la C_{max} se observa al final de la infusión. No se estudió la proporcionalidad de la dosis de bendamustina.

Distribución

In vitro, la unión de la bendamustina con las proteínas plasmáticas, alcanzó entre el 94% al 96% y fue independiente de la concentración entre 1 a 50 µg/ml. Con los datos disponibles, no es probable que la bendamustina desplace o sea desplazada por otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas. La relación de la concentración plasmática (sangre/plasma) varió entre 0,84 y 0,86, con un rango de concentración entre 10 a 100 µg/ml, lo que indica que la bendamustina se distribuye libremente entre los glóbulos rojos. En humanos, el volumen de distribución en la fase de meseta fue, aproximadamente de 25 litros.

Metabolismo

Los datos *in vitro,* indican que la bendamustina se metaboliza, principalmente, por la hidrólisis, a metabolitos con baja actividad citotóxica, M3 y M4, los que se forman por acción de la enzima CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 la concentración del compuesto principal, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la bendamustina.

Estudios *in vitro,* con microsomas de hígado humano, sugieren que la bendamustina no inhibe a CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 o 3A4/5. La droga tampoco indujo el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos de hepatocitos humanos.

Eliminación

No se realizó un estudio de balance de masas en humanos. Los estudios preclínicos con bendamustina radiomarcada mostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada fue recuperada principalmente en la materia fecal.

El aclaramiento de la bendamustina en humanos fue de aproximadamente 700 ml/minuto. Luego de una sola dosis de 120 mg/m² IV, administrada en

IF-2021-95653221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

una hora, el tiempo medio de eliminación del compuesto original fue de 40 minutos. El tiempo de eliminación aparente, para los metabolitos M3 y M4, fue de 3 horas y 30 minutos, respectivamente. Cuando la bendamustina se administra los días 1 y 2, cada 28 días, no se espera acumulación plasmática, o ésta es pequeña.

Deterioro Renal

No hay estudios que evalúen el impacto de la falla renal en la farmacocinética de la bendamustina. No se reportó, en los análisis de farmacocinética realizados en pacientes que recibieron bendamustina 120 mg/m^2, un efecto importante del deterioro renal (aclaramiento de creatinina 40 - 80 ml/min, N=31) sobre los parámetros farmacocinéticos de bendamustina.

BENZIMIR® debe utilizarse con cuidado en pacientes con deterioro renal leve a moderado.

BENZIMIR® no debe utilizarse en pacientes con aclaramiento de creatinina < 40 ml/min.

Deterioro hepático

No hay estudios que calculen el impacto de la insuficiencia hepática en los parámetros farmacocinéticos de bendamustina. Los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron 120 mg/m^2, no mostraron un efecto significativo del deterioro hepático leve (bilirrubina total ≤ valor superior normal (VSN); ASAT VSN ≥ a 2,5 x VSN y / o ALAT VSN ≥ a 5,0 x VSN; N=26) sobre los parámetros farmacocinéticos de la bendamustina. No se estudió, el efecto de la bendamustina, en pacientes con deterioro hepático de moderado a severo.

BENZIMIR® debe utilizarse con cuidado en aquellos pacientes con deterioro hepático leve.

BENZIMIR® no debe utilizarse en pacientes con deterioro hepático moderado (ASAT o ALAT 2,5 – 10 x VSN y bilirrubina total 1,5 – 3 x VSN) o severo (bilirrubina total > 3 x VSN).

Influencia del Sexo

No hay diferencias clínicamente significativas, entre ambos sexos, de la incidencia global de reacciones adversas en estudios con LLC o LNH.

- *Leucemia linfocítica crónica:* En estudios clínicos aleatorios, la tasa de respuesta global fue, en varones del 60%, y en mujeres del 57%, en el grupo de tratamiento que recibió bendamustina; mientras que estos porcentajes fueron del 24% (varones) y del 28% (mujeres), en la rama que recibió como terapia clorambucilo. En éste estudio, la supervivencia media libre de progresión para los varones fue de 19 meses en la rama de bendamustina y de 6 meses en el grupo de clorambucilo. En las mujeres, estos parámetros fueron: 13 meses para la rama de bendamustina y de 8 meses para el grupo de clorambucilo.
- *Linfoma no Hodgkin:* Los parámetros farmacocinéticos de bendamustina fueron similares en hombres y mujeres. Cuando se analizaron las variables de eficacia (por ejemplo: tasa de respuestas globales), no se observaron diferencias clínicamente relevantes.

Influencia de la edad

La exposición a la bendamustina (medida por el área bajo la curva y C_{max}) fue estudiada en pacientes entre 31 y 84 años. Es

IF-2021-59853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

significativamente diferentes entre pacientes menores de 65 años vs. aquellos con edad igual o superior a 65 años.

Influencia de la Raza

El efecto de la raza en la seguridad y eficacia de la bendamustina no ha sido bien establecida.

Farmacocinética/Farmacodinamia

Basándose en los análisis farmacodinámicos / farmacocinéticos de datos obtenidos en pacientes con LNH, se observó una correlación entre la C_{max} de bendamustina y las náuseas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Leucemia linfocítica crónica

Dosis recomendada: 100 mg/m^2 por vía IV durante 30 minutos, durante dos días (días 1 y 2) de un ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.

Postergación en la dosis, modificación en la dosis y reinicio de la terapia para LLC: Ante la aparición de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica clínicamente significativa grado ≥ 2 la administración de BENZIMIR® debe postergarse. Cuando el paciente se recupere de la toxicidad no hematológica (≤ grado 1) y/o la toxicidad hematológica mejore (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1.000 células/mm^3, plaquetas ≥ 75.000 células/mm^3), el tratamiento con BENZIMIR®, podrá ser reiniciado a criterio del médico tratante. Además, se puede realizar una disminución en la dosis.

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica: Se debe disminuir la dosis de BENZIMIR® cuando se observe toxicidad hematológica grado 3 o mayor. La dosis recomendada en ese caso, es de 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo. Si ésta toxicidad hematológica grado 3 o mayor, recurre, se debe disminuir la dosis a 25 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificación de la dosis por toxicidad no hematológica: De presentarse este tipo de toxicidad, se recomienda una dosis de BENZIMIR® de 50 mg/m^2, los días 1 y 2 de cada ciclo. El aumento de la dosis en los ciclos subsecuentes, puede quedar a consideración de los médicos tratantes.

Linfoma no Hodgkin

Dosis recomendada: 120 mg/m^2 por vía IV durante 60 minutos, los días 1 y 2, de cada ciclo de 21 días, por un máximo de 8 ciclos.

Postergación en la dosis, modificación en la dosis y reinicio de la terapia para LNH: Se debe postergar el tratamiento con BENZIMIR® ante la aparición de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica ≥ grado 2, clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica se recuperó a ≤ grado 1 y/o los recuentos hematológicos mejoraron (RAN ≥ 1.000 células/mm^3, plaquetas ≥ 75.000 células/mm^3), el tratamiento con BENZIMIR® puede ser reiniciado, de acuerdo al criterio del médico tratante. Además, se puede disminuir la dosis de BENZIMIR®.

Modificación de la dosis por toxicidad hematológica: Se recomienda la disminución de la dosis de BENZIMIR®, a 90 mg/m^2 ante la aparición de toxicidad hematológica grado 4, los días 1 y 2 de cada ciclo. De presentarse

IF-2021-93853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

nuevamente, una toxicidad hematológica grado 4, se debe disminuir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.
Disminución de la dosis para la toxicidad no hematológica: De presentarse toxicidad no hematológica grado 3 o mayor, se debe disminuir la dosis a 90 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo. De aparecer nuevamente una toxicidad grado 3 o mayor, se debe disminuir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Mieloma Múltiple
La dosis recomendada de BENZIMIR® en pacientes con mieloma múltiple varía entre 120 – 150 mg/m^2 de superficie corporal en los días 1 y 2, junto con prednisona en una dosis de 60 mg/m^2 de superficie corporal, por vía oral o IV los días 1 a 4, cada 4 semanas.
El tratamiento debe suspenderse o aplazarse en caso de que los leucocitos y/o plaquetas bajen a valores < 3.000/mm^3 o < 75.000/mm^3; respectivamente. El tratamiento puede continuar después de un aumento de los valores de los leucocitos a > 4.000/mm^3 y plaquetas a > 100.000/mm^3.
El valor nadir para leucocitos y plaquetas se alcanzan después de 14 – 20 días, con una recuperación después de 3 – 5 semanas. Durante los intervalos sin terapia, se recomienda un estricto control del hemograma.
En el caso de reacciones de toxicidad no hematológica, una reducción de la dosis se orienta en el grado de los criterios de toxicidad común (CTC) más alto en el ciclo terapéutico anterior. En caso de toxicidad grado 3, se recomienda una disminución de la dosis de un 50%. En el caso de una toxicidad de grado 4, se recomienda una interrupción del tratamiento.
En caso de que un paciente requiera una adaptación de la dosis, la dosis reducida calculada de forma individual se debe administrar en los días de 1 y 2 del ciclo terapéutico correspondiente.

Preparación de la solución para la administración intravenosa
Cada frasco ampolla de BENZIMIR® debe ser reconstituido en forma aséptica de la siguiente manera:
- BENZIMIR® 25 mg: Agregar 5 ml de agua estéril para inyección.
- BENZIMIR® 100 mg: Agregar 20 ml de agua estéril para inyección.

Agitar bien el frasco, hasta lograr una solución clara, transparente e incolora a amarillo claro, con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/ml. El polvo liofilizado debe disolverse en forma completa en 5 minutos. La solución reconstituida no debe ser utilizada, si se observaran partículas en suspensión.
Luego, se debe extraer en forma aséptica, el volumen necesario para la dosis a aplicar (basándose en una concentración inicial de 5 mg/ml de clorhidrato de bendamustina) y transferirlo inmediatamente a una bolsa de infusión de 500 ml de cloruro de sodio al 0,9%. La concentración final de clorhidrato de bendamustina, en la solución diluida en la bolsa de infusión, debe estar entre 0.2 y 0.6 mg/ml.
La solución reconstituida, debe transferirse a la bolsa de infusión, dentro de los 30 minutos posteriores a la disolución, mezclando adecuadamente. La solución final debe ser clara, transparente e incolora a ligeramente amarilla.
No deben utilizarse diluyentes diferentes al mencionado, dado que no se ha demostrado la compatibilidad con otras soluciones diluyentes.

IF-2021-05853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las soluciones de las drogas para administración parenteral, deben ser examinadas visualmente para evaluar la presencia de partículas en suspensión o decoloración antes de la administración, siempre y cuando, la solución y el envase lo permitan.
La solución que no se utilice debe ser descartada, de acuerdo a los procedimientos institucionales para eliminación de antineoplásicos.

CONTRAINDICACIONES
BENZIMIR® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la bendamustina o al manitol.
- Lactancia
- Trastorno grave de las función hepática (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl)
- Ictericia
- Supresión grave de la médula ósea y alteraciones severas del hemograma (disminución de los valores de leucocitos y/o plaquetas a <3.000/mm^3 y < 75.000 /mm^3, respectivamente)
- Intervenciones quirúrgicas mayores dentro de los días anteriores al inicio del tratamiento
- Infecciones, en especial acompañadas de leucocitopenia
- Vacunación contra la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES
Mielosupresión
Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina, tienen probabilidad de desarrollar mielosupresión. En dos estudios clínicos en pacientes con LNH, el 98% de los pacientes experimentaron mielosupresión grado 3 – 4. Tres de estos pacientes (2%), fallecieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, por sepsis/neutropenia; hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía secundaria a una infección oportunista por citomegalovirus.
Se debe monitorear estrechamente el recuento de leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos, en el caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos se realizaron en forma semanal. Se reportaron los nadires, predominantemente, en la tercera semana de la terapia. Los nadires en los recuentos, pueden requerir un retraso en la dosis, si es que no hay una recuperación de los valores recomendados en el primer día de aplicación del siguiente ciclo. Antes de la aplicación del próximo ciclo de terapia, el RAN debe ser de 1.000 células/mm^3 y el recuento de plaquetas debe ser de 75.000 células/mm^3.

Infecciones
Se han producido infecciones graves y fatales con clorhidrato de bendamustina, incluyendo infecciones bacterianas (neumonía, sepsis) e infecciones oportunistas tales como *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP), virus de varicela zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). El tratamiento con clorhidrato de bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada (<600 células/µl) y recuentos bajos de linfocitos T CD4-positivos (células T auxiliares) (<200 células/µl) durante al menos [illegible] finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de linfocitos T

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CD4-positivos son más pronunciadas cuando se combina bendamustina con rituximab. Los pacientes con linfopenia y bajo conteo de células T CD4-positivas después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a infecciones (oportunistas). En el caso de recuentos bajos de células T CD4-positivas (<200 células/µl) se debe considerar la profilaxis con *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. Todos los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas respiratorios durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen con prontitud los nuevos signos de infección, que incluyen fiebre o síntomas respiratorios. Se debe considerar la interrupción del clorhidrato de bendamustina si hay signos de infecciones (oportunistas).

Reactivación de la hepatitis B
La reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus ha ocurrido después de que estos pacientes recibieron clorhidrato de bendamustina. Algunos casos dieron como resultado insuficiencia hepática aguda o un desenlace fatal. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de bendamustina. Los expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados antes de iniciar el tratamiento en pacientes con pruebas positivas de hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y para pacientes que dan positivo en la infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores de VHB que requieren tratamiento con clorhidrato de bendamustina deben controlarse estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de la terapia y durante varios meses después de la finalización de la terapia.

Reacciones a la infusión y anafilaxia
Se informaron, frecuentemente en ensayos clínicos, reacciones durante la infusión de bendamustina. Dentro de los síntomas se incluyen: fiebre, escalofríos, prurito y rash. Se observaron reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, en el segundo y subsecuentes ciclos. Estas fueron poco frecuentes. Se recomienda un monitoreo estrecho para investigar este tipo de reacciones. En caso de observarse una reacción severa, se deberá discontinuar el tratamiento con la droga. Se debe indagar a los pacientes acerca de la presencia de síntomas que indiquen reacciones causadas por la infusión luego del primer ciclo de tratamiento. No deben infundirse con BENZIMIR® aquellos pacientes que tuvieran reacciones alérgicas grado 3 o mayor. Se recomiendan como medidas para prevenir las reacciones severas a la infusión incluir: antihistamínicos, antipiréticos y corticoides, los que deben tenerse en cuenta en los subsiguientes ciclos, si en el ciclo anterior los pacientes tuvieron reacciones alérgicas de grado 1 o 2. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con reacciones relacionadas a la infusión de grado 3 o 4.

Síndrome de lisis tumoral
Se reportó síndrome de lisis tumoral relacionado con el uso de bendamustina en ensayos clínicos y en el periodo de poscomercialización. En este caso, la aparición de este síndrome, comienza dentro del primer ciclo de tratamiento con bendamustina y, sin intervención, puede llevar a muerte. Dentro de las medidas de prevención se sugiere: mantener un

IF-2021-05853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

adecuado volumen plasmático y un estrecho monitoreo de la bioquímica de la sangre, particularmente de los valores de potasio y ácido úrico. Se puede utilizar allopurinol, durante el tratamiento con bendamustina. Se debe tener en cuenta, que existe la posibilidad de aumento en el riesgo de reacciones dermatológicas severas cuando se utilizan ambas drogas, allopurinol y bendamustina, en forma concurrente.

Reacciones dermatológicas
Se comunicaron reacciones dermatológicas en ensayos clínicos y en reportes de seguridad poscomercialización. Dentro de éstas se incluyeron: rash, reacciones tóxicas dermatológicas y exantema bulloso. Algunos de estos ocurrieron en esquemas de poliquimioterapia, por lo cual la relación con bendamustina, es incierta.
Se reportó un episodio de necrolisis tóxica epidérmica – evento adverso reportado con rituximab - en un estudio clínico donde se combinó bendamustina (90 mg/m^2) con rituximab. Se reportaron episodios de síndrome de Steven – Johnson y necrolisis tóxica epidérmica, en ocasiones con evolución fatal, cuando se administró bendamustina en forma concurrente con allopurinol y otras medicaciones que pueden causar estos síndromes. No se pudo determinar la relación entre la bendamustina y estos síndromes.
Cuando ocurren reacciones dermatológicas, éstas pueden progresar y aumentar de intensidad con los futuros tratamientos. Por este motivo, los pacientes con reacciones dérmicas, deben ser estrechamente monitoreados. Se debe discontinuar o suspender la aplicación de bendamustina, si los pacientes desarrollan reacciones dérmicas severas o progresivas.

Otras neoplasias
Hay reportes de enfermedad maligna o pre maligna desarrollada en pacientes tratados con bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, desórdenes mieloproliferativos, leucemia mielocítica aguda y carcinoma bronquial. No se pudo determinar la asociación con bendamustina.

Cáncer de piel no melanoma
En estudios clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes sometidos a tratamientos que incluían la bendamustina. Se recomienda realizar un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, en especial a aquellos con factores de riesgo para padecer cáncer de piel.

Leucoencefalopatia multifocal progresiva
Se han reportado casos de leucoencefalopatia multifocal progresiva (LMP), incluyendo algunas fatales, siguiendo al uso de bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.
Considerar el diagnóstico diferencial de LMP en los pacientes tratados con bendamustina que presenten nuevos signos o síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche de LMP, se deberán realizar las evaluaciones diagnosticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Extravasación
Se han informado extravasaciones durante el período de poscomercialización, que dieron como resultado hospitalizaciones por eritema, edema marcado y dolor. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar extravasaciones, incluyendo el monitoreo de las infusiones IV y ante evidencias de enrojecimiento, edema, dolor, infección y necrosis durante y luego de la infusión de BENZIMIR®.

Embarazo
Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Al administrarse una sola dosis de bendamustina por vía intraperitoneal, a ratas y ratones durante el período de organogénesis, fueron reportados aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución en el peso de los fetos.

Interacciones
No se realizaron estudios formales de interacciones medicamentosas entre bendamustina y otras drogas. Los metabolitos activos de la bendamustina, gamma hidroxi bendamustina (M3) y N – desmetil bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de la CYP1A2 (por ejemplo: fluvoxamina y ciprofloxacina) pueden aumentar potencialmente las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir potencialmente las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los agentes que pueden inducir a la CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol y tabaco) pueden disminuir potencialmente las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. En caso de tener que utilizar inductores o inhibidores de la CYP1A2, se deberán usar con mucho cuidado o emplear tratamientos alternativos.
No ha sido completamente estudiado el rol de los sistemas de transporte activo en la distribución de bendamustina. Los datos *in vitro* sugieren que la glicoproteína P (proteína de resistencia en el cáncer de mama – BCRP) y/o sistema de eflujo, pueden tener un rol en el transporte de bendamustina.
Basándose en datos *in vitro*, no parece probable que la bendamustina inhiba el metabolismo de las isoenzimas humanas CYP (CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5) o induzca el metabolismo de sustratos de las enzimas de la citocromo P450.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la fertilidad
Bendamustina fue carcinogenética en ratas. Luego de inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg/m^2/día (12,5 mg/kg/día, la mínima dosis testeada) y de 75 mg/m^2/día (25 mg/kg/día), durante cuatro días, se observaron en ratas hembras AB/jena sarcomas peritoneales. La administración oral de 187,5 mg/m^2/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis testeada), durante 4 días, indujo la producción de adenomas pulmonares y carcinomas mamarios.
Bendamustina fue mutagénico y clastogénico. Se observaron estas situaciones en el ensayo de Ames. Bendamustina fue clastogénico en ensayos *in vitro* de linfocitos humanos y en células de médula ósea de rata (*in vivo*) – aumentando los eritrocitos policromáticos con una dosis de 37,5 mg/m^2, la menor dosis testeada.

IF-2021-05853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se reportó un deterioro de la espermatogénesis, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunas circunstancias, la espermatogénesis, puede volver en pacientes que están en remisión, pero esto puede ocurrir solo luego de varios años de que la quimioterapia fue discontinuada. Se debe informar a los pacientes de los potenciales riesgos en sus capacidades reproductivas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Categoría D.

La bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada. Luego de una dosis única de bendamustina intraperitoneal de 210 mg/m^2 (70 mg/kg) administrada a ratones durante el periodo de organogénesis provocó un aumento en las resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (paladar ojival, costillas accesorias y deformidades a nivel espinal) y una disminución en el peso fetal. Estas dosis no parecen ser tóxicas para la madre y no fueron evaluadas dosis menores. La repetición de dosis intraperitoneales en los ratones gestantes (día 7 – 11) dio como resultado un aumento en las resorciones desde dosis de 75 mg/m^2 (25 mg/kg) y un aumento en las anormalidades desde dosis de 112,5 mg/m^2 (37,5 mg/kg) similares a aquellas que fueron vistas luego de una sola aplicación intraperitoneal. Dosis intraperitoneales únicas de 120 mg/m^2 (20 mg/kg) en ratas en los días 4; 7; 9; 11 y 12 de gestación causaron letalidad al embrión y al feto, lo cual se observa por un aumento en las resorciones y una disminución de los fetos vivos. Se observó en las ratas que con estas dosis, hay un aumento significativo de los defectos externos (cola, cabeza y herniación de los órganos externos) e internos (hidronefrosis e hidrocefalia). No hay estudios bien diseñados y adecuados realizados en mujeres embarazadas. Si ésta droga se utiliza durante el embarazo, o la paciente se embaraza durante el tratamiento, se debe informar a la misma sobre los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe aún si esta droga se excreta por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por la leche y considerando las potenciales reacciones adversas serias en los infantes a partir de la demostración de que la bendamustina es tumorigénica en estudios en animales; se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o interrumpir el tratamiento, considerando la importancia del tratamiento con esta droga para la madre.

Uso Pediátrico

No han sido establecidas la seguridad y efectividad de la bendamustina en la población pediátrica.

Uso Geriátrico

En estudios realizados en pacientes con diagnóstico de LNH y LLC, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre el perfil de reacciones adversas de pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

Leucemia linfocítica crónica

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En un ensayo clínico aleatorio, con 153 pacientes que recibieron bendamustina, la tasa de respuesta completa para pacientes menores de 65 años fue del 70% (n = 82) y del 30% (n = 69) para clorambucilo. La respuesta global para pacientes de 65 años o mayores, fue del 47% (n=71) para pacientes que recibieron bendamustina; y del 22% (n=79) para la rama del clorambucilo. En pacientes menores de 65 años, la supervivencia libre de progresión, fue de 19 meses en la rama de bendamustina y de 8 meses en la rama del clorambucilo. En los pacientes de 65 años o más, la supervivencia media libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de bendamustina y de 8 meses en el grupo del clorambucilo.

Linfoma No Hodgkin

Mientras que en pacientes con LNH, la eficacia (tasa de respuesta global y duración de la respuesta) fue similar en pacientes menores de 65 años y en pacientes de 65 años o más. Sin tener en cuenta la edad, todos los pacientes tuvieron por lo menos una reacción adversa.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos que se describen a continuación pertenecen a 349 pacientes que recibieron bendamustina, y que participaron en un ensayo clínico controlado para la terapia de la LLC y dos estudios abiertos para el tratamiento del LNH de células B indolente. Habida cuenta que el uso de bendamustina en estos ensayos clínicos fue realizado bajo variadas circunstancias, las tasas de las reacciones adversas observadas en estos, no pueden ser directamente comparadas con las tasas de otras drogas en estudios clínicos distintos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas se asociaron con bendamustina en ensayos clínicos:

- Mielosupresión
- Infecciones
- Reacciones a la infusión y anafilaxia
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones en piel
- Otras enfermedades malignas

Pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica

Los datos que se describen a continuación reflejan los resultados de la exposición a la bendamustina de 153 pacientes tratados por LLC. Todos los pacientes iniciaron el estudio con una dosis de bendamustina de 100 mg/m^2 por vía IV en 30 minutos, los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se reportaron de acuerdo a los criterios de toxicidad común NCI CTC v 2.0. En un ensayo clínico de bendamustina en pacientes con LLC, las reacciones adversas no hematológicas reportadas (cualquier grado) que se informaron con una frecuencia mayor al 15% en el grupo de bendamustina fueron: pirexia (24%); náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas que se observaron en forma frecuente fueron: astenia, fatiga, decaimiento y debilidad; xerostomía, somnolencia, tos, constipación, cefalea, inflamación de las mucosas y estomatitis.

Además, se reportó, un agravamiento de la tensión arterial (hipertensión) en 4 pacientes tratados con bendamustina. En tres de ellos, fue descripta como una crisis hipertensiva y fueron tratados con medicación y la crisis resuelta.

IF-2021-05853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las reacciones adversas más frecuentes, que provocaron el retiro de los pacientes del estudio, fueron: reacciones de hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

Toxicidad no hematológica descripta en pacientes con LLC en un estudio clínico (al menos en el 5% de los pacientes).

	Número de pacientes (%)			
	Bendamustina (N = 153)		**Clorambucilo (N = 143)**	
Órgano	**Todos los grados**	**Grado 3/4**	**Todos los grados**	**Grado 3/4**
Número de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Desórdenes gastrointestinales				
Náuseas	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Desórdenes generales				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Desórdenes en el sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simples	5 (3)	0	7 (5)	0
Metabolismo y desórdenes de la nutrición				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la siguiente tabla se describen la toxicidad hematológica grado 3/4 en pacientes con LLC. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresivos de la bendamustina. El 20% de los pacientes en la rama de bendamustina fueron transfundidos, mientras los que recibieron clorambucilo fueron transfundidos sólo el 6%.

Toxicidad hematológica grado 3/4 en pacientes con LLC.

	Bendamustina (N = 150)		**Clorambucilo (N = 141)**	
	Todos los	**Grado**	**Todos los**	**Grado 3/4**

IF-2021-9585021-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Anormalidad del laboratorio	grados n (%)	3/4 n (%)	grados n (%)	n (%)
Disminución de la hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de las plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de los leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de los linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de los neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	31 (21)

En los estudios clínicos en pacientes con LLC, el 34% tuvieron elevaciones en los valores de bilirrubina, algunos sin aumento significativo en los valores de ASAT y ALAT. Se reportó toxicidad grado 3/4 en el 3% de los pacientes, mientras que cuando se analizaron los aumentos en los valores de ASAT y ALAT, este porcentaje fue del 1% y del 3%, respectivamente.
También, se comunicó, en pacientes que recibieron bendamustina, el aumento en los valores de creatinina. Si se detecta aumento en estos valores, se deben monitorear estos parámetros para asegurarse que no existe un deterioro significativo de la función renal.

Pacientes con Linfoma no Hogdkin
Los datos que figuran a continuación reflejan la toxicidad de bendamustina en 176 pacientes con LNH de células B indolente, quienes fueron tratados en dos estudios abiertos. La dosis de bendamustina fue de 120 mg/m^2, día 1 y 2, cada 21 días, por 8 ciclos.
Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (≥ 30%) fueron: náuseas (75%); fatiga (57%); vómitos (40%); diarrea (37%) y pirexia (34%), mientras que cuando se analizaron las toxicidades grado 3/4 más comunes (≥ 5%), estas fueron: fatiga (11%); neutropenia febril (6%) y neumonía, hipocalemia y deshidratación, cada uno reportado en un 5% de los pacientes.

Reacciones adversas no hematológicas (5%) / N = 176

Órgano	Número de pacientes (%)	
	Todos los grados	Grado 3/4
Total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Desórdenes cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Desórdenes gastrointestinales		
Náuseas	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Xerostomia	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Desórdenes generales		
Fatiga	101 (57)	19 (11)

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edemas periféricos	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en la implantación del catéter	8 (5)	0
Infecciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infecciones del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infecciones del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
Metabolismo y Nutrición		
Disminución de peso	31 (18)	3 (2)
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipocalemia	15 (9)	9 (5)
Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo	25 (14)	5 (3)
Dolor	11 (6)	0
Artralgias	8 (5)	2 (1)
Dolor en las extremidades	8 (5)	0
Dolor óseo.		
Desórdenes del sistema nervioso		
Cefalea	36 (21)	0
Vértigo	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faríngeo laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Resfrío	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo		
Rash	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Desórdenes vasculares		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la siguiente tabla, se describen las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y en los grados del CTC, en pacientes con LNH. Los valores de laboratorio clínicamente importantes, con una frecuencia >1% de

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

los pacientes con grado 3 o 4, fueron: hiperglucemia (3%); aumento en la creatinina (2%); hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y en los grados del CTC, en pacientes con LNH

	Porcentaje de pacientes	
Variable del laboratorio	**Todos los grados**	**Grado 3 / 4**
Disminución en los linfocitos	99	94
Disminución en los leucocitos	94	56
Disminución en la hemoglobina	88	11
Disminución en los neutrófilos	86	60
Disminución en las plaquetas	86	25

Se reportó un 37% de reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, en pacientes en tratamiento con bendamustina. Las reacciones adversas serias más comunes que se reportaron en ≥ 5% fueron: neutropenia febril y neunomía. Otras reacciones adversas, que se reportaron en ensayos clínicos o durante la fase de fármaco vigilancia, fueron: falla renal aguda, falla cardiaca, hipersensibilidad, reacciones en piel, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.
Las reacciones adversas serias relacionadas con la droga, reportadas en ensayos clínicos, fueron: mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones relacionadas con la infusión. Otras reacciones adversas, reportadas en menor medida, pero posiblemente relacionadas con la bendamustina fueron: hemólisis, desordenes del gusto, disgeusia, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis de piel.

Experiencia poscomercialización
Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante el periodo posterior a la aprobación de bendamustina. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de un tamaño incierto, no siempre es posible una relación causal con la exposición a las drogas: anafilaxia y reacciones en el sitio de infusión que incluyen flebitis, prurito, irritación, dolor y edema.
Dentro de las reacciones de la piel se incluyen el síndrome de Steven Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica, las que se reportaron cuando la bendamustina fue administrada en forma concurrente con allopurinol y otras medicaciones que producen estos síndromes.

SOBREDOSIFICACIÓN
La dosis letal 50 (DL_{50}) de la bendamustina es de 240 mg/m^2 en el ratón y la rata. Dentro de la toxicidad se puede observar: sedación, temblores, ataxia, convulsiones y distress respiratorio. Dentro de la experiencia clínica, se reportó, como máxima dosis: 280 mg/m^2. Tres de estos cuatro pacientes, tratados con estas dosis, presentaron cambios en el ECG, que fueron considerados como dosis limitante al 7° y 21° día pos dosis. Dentro de estos cambios se observaron: prolongación del intervalo QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente) desviaciones en la onda ST y T (dos

IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes) y bloqueo de rama izquierda (un paciente). La fracción de eyección y las enzimas cardiacas fueron normales en estos pacientes.
No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de bendamustina. El manejo de la sobredosis debería incluir medidas de soporte generales, que incluyan el monitoreo hematológico y ECG.
Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247.
Centro Nacional de Intoxicaciones:
Hospital A. Posadas:
0800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protéjase de la luz.

Conservación de la solución diluida
BENZIMIR® no contiene conservantes. La solución para infusión debe ser preparada los más cerca posible a la administración al paciente.
Una vez que la droga fue resuspendida con agua para inyectables y diluída con cloruro de sodio 0,9%, la solución final permanece estable por 24 horas cuando se almacena en condiciones de refrigeración 2°C - 8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente 15°C - 30°C. *(Ver Posología y Modo de Administración. Preparación de la solución para la administración intravenosa).*
Como ocurre con otras drogas para el tratamiento del cáncer, BENZIMIR®, es un agente potencialmente tóxico, por lo cual se sugiere tomar medidas de seguridad para el manejo y preparación de la soluciones. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad para evitar la exposición en caso de ruptura del vial u otros accidentes. Si la solución de BENZIMIR® entra en contacto con la piel, se recomienda lavar inmediatamente la superficie expuesta con agua y jabón. Si BENZIMIR® entra en contacto con la superficie mucosa, se debe lavar con agua.

PRESENTACIONES
BENZIMIR® 25 mg: envases conteniendo 1, 2, 4 y 10 frascos ampolla (siendo la última presentación de uso hospitalario).
BENZIMIR® 100 mg envases conteniendo 1, 2, 4 y 10 frascos ampolla (siendo la última presentación de uso hospitalario).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS
Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no esta mencionado en este prospecto, informe a:
Bioprofarma Bagó S.A.
(011) 4016-6200
farmacovigilancia@bioprofarma.com.
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con nosotros completar la ficha que se encuentra en la web de:

EC-2024-05853226-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ANMAT
0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57025

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. Nº:

Fecha de última revisión:
Código:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-95853221-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-86206301 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 11:21:16 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 11:21:17 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Benzimir®
Bendamustina Clorhidrato
Polvo liofilizado para inyección

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento.
Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿Qué es Bendamustina (BENZIMIR®)?
Bendamustina (BENZIMIR®) es un medicamento para el tratamiento del cáncer que actúa interfiriendo con el crecimiento de las células cancerosas, demorando su crecimiento y distribución por el cuerpo.
Bendamustina (BENZIMIR®) se utiliza para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica y para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B indolentes, tratamiento del mieloma múltiple, después de otras medicinas, que han sido usadas sin éxito en el tratamiento de estas enfermedades.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO
Usted no debe recibir este medicamento si es alérgico a la bendamustina o al manitol.
Antes de recibir bendamustina (BENZIMIR®), dígale a su médico si usted tiene un sistema inmunológico débil, fiebre u otros síntomas de infección; algún trastorno del metabolismo (por ejemplo: aumento de los valores de urea y/o creatinina) o desequilibrio de electrolitos (por ejemplo: valores anormales de sodio, potasio, calcio, etc.), enfermedad del hígado o riñones, o si fuma.
Dígale a su médico acerca de todas las medicinas que está usando, especialmente:

- allopurinol;
- carbamazepina;
- cimetidina;
- ciprofloxacina;
- fluvoxamina;
- omeprazol;
- tiabendazol; o
- algún barbitúrico como butabarbital, secobarbital, fenobarbital, y otros.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Esta lista no incluye todas las drogas que tienen interacciones con bendamustina. Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que usted use. Incluya los productos que se obtienen con o sin receta (producto de venta libre), vitaminas, y productos herbarios.

No empiece a usar un medicamento nuevo sin primero consultarle a su médico.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Bendamustina (BENZIMIR®) es aplicado a través de una vena a través de una inyección intravenosa. Usted recibirá esta inyección en una clínica u hospital. Bendamustina (BENZIMIR®) debe inyectarse lentamente, y la perfusión intravenosa puede demorarse un mínimo de 30 minutos para completarse.

Bendamustina (BENZIMIR®) por lo general se administra por 2 días seguidos cada 21 a 28 días. Usted puede recibir hasta 8 tratamientos en total, dependiendo de la condición que se está tratando. Siga las instrucciones de su médico.

Usted puede recibir otros medicamentos para prevenir ciertos efectos secundarios de bendamustina (BENZIMIR®).

Dígale a la persona que lo cuida si usted siente quemazón, dolor, o hinchazón alrededor de la aguja intravenosa en donde bendamustina (BENZIMIR®) fue inyectada.

Para estar seguro de que este medicamento no le está haciendo daño, tal vez se necesite un análisis de sangre con frecuencia. Tal vez también se necesite medir la función de sus riñones o hígado. Visite a su médico con regularidad.

¿Qué sucede si me olvido de aplicar una dosis?

Llame a su médico para pedirle instrucciones si usted olvida una cita médica para la inyección de bendamustina (BENZIMIR®).

EFECTOS INDESEABLES

Busque atención médica de emergencia si nota alguno de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar; hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta. Dígale a las personas que lo cuidan de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave como:

- fiebre, escalofrío, dolor del cuerpo, síntomas de la gripe, llagas en su boca y garganta;
- piel pálida, sensación de desvanecimiento o de que le falta aire al respirar, latido cardíaco rápido, dificultad para concentrarse;
- moretones o sangrado fácil, manchas debajo de la piel en forma de puntos morados o rojos, debilidad inusual;
- síntomas de resfriado como estornudo, tos, dolor de garganta;
- dolor de espalda baja, sangre en la orina, orinar menos de lo usual o nada en absoluto;
- entumecimiento o sensación de hormigueo alrededor su boca;
- debilidad, opresión, o contracción del músculo, reflejos hiperactivos;
- latido cardíaco rápido o lento, pulso débil, confusión;
- boca seca, sentirse muy sediento o caliente, transpirar en forma importante, o piel caliente o seca;
- sarpullido severo con piel roja, con llagas, y descamación de piel

IF-2021-05853384-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- dolor, hinchazón, enrojecimiento, cambios en la piel, o síntomas de infección donde la inyección fue aplicada.

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:
- náusea leve, vómito, diarrea, estreñimiento, o malestar estomacal;
- hinchazón en sus manos o pies;
- dolor de cabeza, somnolencia;
- pérdida del apetito, pérdida de peso; o
- sarpullido leve.

Esta lista no menciona todos los efectos secundarios y puede ser que ocurran otros. Llame a su médico para consejos médicos relacionados a efectos secundarios.
Bendamustina puede perjudicar su pensamiento o reacciones. Tenga cuidado si usted conduce un vehículo o si tiene que hacer algo que demande se mantenga alerta.

RECORDATORIO
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO
Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de polvo liofilizado para uso intravenoso. Contiene clorhidrato de bendamustina y debe diluirse en forma previa a la aplicación.
La preparación de la solución debe realizarse en forma estéril.
Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la administración de sustancias oncológicas.
Los sobrantes del medicamento no deben reutilizarse.
No debe recibir bendamustina (BENZIMIR®) si usted está embarazada. Le puede causar daño al bebé nonato. Use un método efectivo de control de la natalidad, y dígale a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento.
No se sabe si bendamustina pasa a la leche materna o si le puede hacer daño al bebé lactante. No debe recibir este medicamento sin consultar antes con su médico si está amamantando.

PRESENTACIÓN
BENZIMIR® se presenta en envases conteniendo 1, 2, 4 y 10 frascos ampolla (siendo la última presentación de uso hospitalario), para un único uso y en dosis de 25 mg y 100 mg de clorhidrato de bendamustina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
BENZIMIR® puede ser almacenado en condiciones de temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Manténgase el original en su caja hasta que se utilice y protéjase de la luz.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

IF-2021-95853384-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía mail a farmacovigilancia@bioprofarma.com.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:
ANMAT
0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 57025

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición Nº:
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270, (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:
Código:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-95853384-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Octubre de 2021

Referencia: EX-2021-86206301 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 11:21:27 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.07 11:21:28 -03:00