



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6421**

BUENOS AIRES, **23 OCT 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018041-12-0 y Disposición N° 1216/13 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° 1216/13 por la cual se autoriza nuevos proyectos de prospectos para la especialidad medicinal denominada BENDAVAR / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 25 mg - 100 mg; certificado N° 56.330.

Que los errores detectados recaen en los rótulos, prospectos e información para el paciente.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

→ H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6421

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 288 y 289 el Departamento de Evaluación de Medicamentos ha toma la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en el Anexo de modificaciones de la Disposición N° 1216/13, para la especialidad medicinal denominada BENDAVAR / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA; propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., según lo detallado en el Anexo de Modificaciones integrante de la presente.

9  
A



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6 4 2 1**

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a integrar parte de la disposición y el que deberá agregarse al certificado N° 56.330, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Modificaciones al certificado original y haga entrega de copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese. PERMANENTEMENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-018041-12-0

DISPOSICION N° **6 4 2 1**

mb

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6421** los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.330 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BENDAVAR / CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 25 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4433/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020576-10-7.-

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospecto - Rótulos - Información para el paciente.-	Prospectos de fs. 4 a 63, corresponde desglosar de fs. 4 a 23 (Disp. 1216/13).- ----- Rótulos: Disp. 4433/11.----- ----- Información para el paciente: ----- ----- -----	Prospectos de fojas 191 a 210, 223 a 242, 255 a 274, a desglosar de fojas 191 a 210.----- Rótulos: 189, 190, 221, 222, 253, 254, a desglosar de fojas 189 y 190.----- Información para el paciente: 211 a 220, 243 a 252, 275 a 284, a desglosar de fojas 211



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

	-----	a 220.-----
--	-------	-------------

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIO VARIFARMA S.A. Certificado de Autorización N° 56.330 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días....., de mes de .....

23 OCT 2013

Expediente N° 1-0047-0000-00018041-12-0

DISPOSICION N° 6421

mb

Q

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

6421



**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

**BENAVAR 25 mg y 100 mg Polvo Liofilizado para Inyectable**

Clorhidrato de Bendamustina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

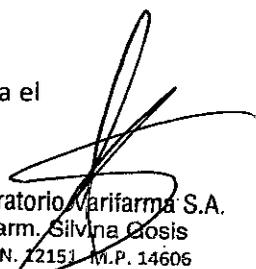
**Contenido del prospecto:**

1. Qué es BENDAVAR y para qué se utiliza
2. Antes de usar BENDAVAR
3. Cómo usar BENDAVAR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BENDAVAR
6. Contenido del envase e Información adicional

**1. QUÉ ES BENDAVAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

BENAVAR se utiliza solo (monoterapia) o combinado con otros medicamentos para el tratamiento de las siguientes tipos de cáncer:

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 72151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

6421



- Leucemia Linfocítica Crónica, aun no se ha establecido la eficacia en relación con otras terapias de primera línea.
- Linfomas No-Hodgkin, de células B indolente que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con Rituximab o con un régimen que contiene Rituximab.
- Mieloma Múltiple (Estadío II con progresión o Estadío III), en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

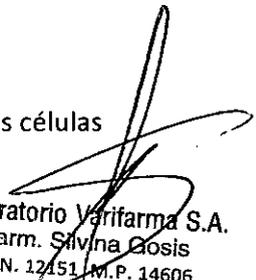
## 2. ANTES DE USAR BENDAVAR

No use BENDAVAR

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo Bendamustina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de BENDAVAR;
- Durante la lactancia;
- Si padece una disfunción hepática grave (lesión de las células funcionales del hígado);
- Si presenta una coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas del hígado o de la sangre (ictericia);
- Si presenta un trastorno grave de la función medular (depresión de la médula ósea) y alteraciones graves del número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre (glóbulos blancos  $< 3.000/\mu\text{l}$  o plaquetas  $< 75.000/\mu\text{l}$ );
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento;
- Si ha tenido alguna infección, especialmente si se ha acompañado de una reducción del número de los glóbulos blancos (leucocitopenia).
- En combinación con vacunas de la fiebre amarilla.

## Tenga especial cuidado con BENDAVAR

- En caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas.

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Osis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

6

Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con BENDAVAR, antes de cada ciclo de tratamiento y en los intervalos entre los ciclos.

- En caso de infecciones. Si presenta signos de infección, como fiebre o síntomas pulmonares, debe ponerse en contacto con su médico.
- Si presenta reacciones en la piel durante el tratamiento con BENDAVAR. Las reacciones pueden incrementar en intensidad.
- Si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardíaco, dolor torácico, trastornos graves del ritmo cardíaco).
- Si nota dolor en un costado o si observa sangre en la orina o que orina menos. Si su enfermedad es muy grave, es posible que su organismo no pueda eliminar todos los productos de desecho de las células cancerosas que se están muriendo. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral y puede producir un fallo de su riñón y problemas cardíacos en las 48 horas siguientes a la administración de la primera dosis de BENDAVAR. Su médico será consciente de ello y le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.
- En caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

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

Si de forma no intencionada se inyecta el producto en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (inyección extravasal), se detendrá la perfusión de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que el uso de tratamientos adicionales (como los corticosteroides) sea beneficioso (ver sección 4).

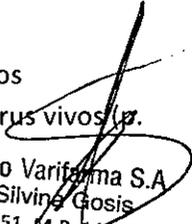
#### Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

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

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

  
Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. Silvino Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

## **Embarazo y Lactancia**

### Embarazo

BENDAVAR puede producir daño genético y ha causado malformaciones en estudios realizados con animales.

No debe utilizarse durante el embarazo a menos que el médico lo considere claramente necesario. Si recibe éste tratamiento, deberá pedir a un médico que le explique el riesgo de posibles efectos adversos del tratamiento para su hijo. Se recomienda la consulta genética.

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

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

### Lactancia

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

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

## **Conducción y uso de máquinas**

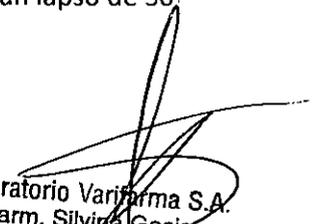
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice maquinas si usted experimenta efectos adversos tales como mareo o falta de coordinación.

## **3. CÓMO USAR BENDAVAR**

### Para Leucemia Linfocítica Crónica

Dosis recomendada: 100 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.

### Para Linfomas no-Hodgkin

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosic  
M.N. 12151 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

Dosis recomendada: 120 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión intravenosa durante un lapso de 60 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por un máximo de 8 ciclos.

#### Para Mieloma Múltiple

Dosis recomendada: Para Bendamustina Clorhidrato 120 a 150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla los días 1 y 2.

Para Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla intravenosa o por vía oral los días 1 al 4. Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces.

Una interrupción del tratamiento es recomendada en el caso de toxicidad de grado 4. Si un paciente necesita una modificación de la dosis, el cálculo individual de esta debe ser administrado en los días 1 y 2 del respectivo tratamiento.

#### **Insuficiencia Renal o Hepática**

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

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

#### **Cómo se administra**

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

Bendavar para Inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión.

Reconstituir asépticamente cada vial de 100mg de BENDAVAR con 20ml de solo agua estéril para inyectables USP y cada vial de 25mg de Bendavar con 5ml de solo agua estéril para inyectables USP. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5mg/ml de Clorhidrato de Bendamustina. El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa materia particulada, no debe utilizarse el producto reconstituido. Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida y transferir inmediatamente a un recipiente para la infusión de 500ml de cloruro de sodio para inyección al 0.9% o dextrosa al 2.5% / cloruro de sodio al 0.45%. La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusión debe ser entre 0.2 y 0.6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución.

Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta. Usar agua estéril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0.9%.



o dextrosa al 2.5% / cloruro de sodio al 0.45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar la materia particulada y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y su recipiente lo permitan.

Eliminar la solución que no utilice, de acuerdo con los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

#### **Duración del tratamiento**

No se definió una duración concreta del tratamiento con BENDAVAR. La duración del tratamiento depende de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

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

#### **Si olvidó usar BENDAVAR**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con BENDAVAR**

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

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

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Para evaluar los efectos adversos se utilizan las siguientes definiciones, en función de la frecuencia:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 cada 10 pacientes)

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

  
Laboratorio Vianfarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d

6421



Raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Muy raras (Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

No conocido (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles)

En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (necrosis) tras la inyección no intencionada en el tejido que rodea los vasos sanguíneos (extravasular). Si se administra el producto fuera de un vaso, puede haber una sensación de quemazón en el lugar de inserción de la aguja. Las consecuencias de la administración de esta forma pueden ser el dolor y los problemas de curación de la piel.

El efecto adverso limitante de la dosis de BENDAVAR es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea incrementa el riesgo de infección.

**Muy frecuentes:**

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (leucocitopenia)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina)
- Reducción de la cifra de plaquetas (trombocitopenia)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina
- Aumento de la concentración sanguínea de urea
- Fiebre
- Fatiga

**Frecuentes:**

- Sangrado (hemorragia)
- Alteración del metabolismo causado por células cancerosas muriendo, que liberan su contenido al torrente circulatorio
- Disminución de los glóbulos rojos, que puede poner pálida la piel y causar debilidad o dificultad para respirar (anemia)
- Reducción de la cifra de neutrófilos (neutropenia)

Laboratorio Valfarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d

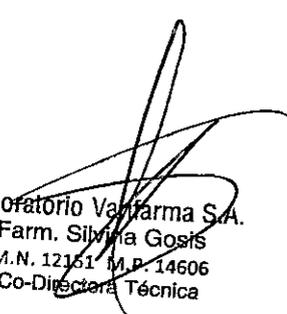
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina
- Aumento del pigmento de la bilis
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo
- Alteración de la función (disfunción) cardíaca
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Elevación o descenso de la presión arterial (hipotensión o hipertensión)
- Alteración de la función pulmonar
- Diarrea
- Estreñimiento
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito
- Caída del cabello
- Alteraciones cutáneas
- Ausencia del periodo (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación

Poco frecuentes:

- Acumulación de líquido en la bolsa que envuelve el corazón (escape de líquido en el espacio pericárdico)

Raras:

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia



Laboratorio Valfarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d

- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudación excesiva (hiperhidrosis)

**Muy raras:**

- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Enfermedades del sistema nervioso (síndrome anticolinérgico)
- Trastornos neurológicos
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis de los pulmones)
- Inflamación hemorrágica de la garganta (esofagitis hemorrágica)
- Hemorragia gástrica o intestinal
- Infertilidad
- Fallo multiorgánico



Laboratorio Variofarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14608  
Co-Directora Técnica

6421



Ha habido comunicaciones de tumores secundarios (síndromes mielodisplásicos, leucemia mielógena aguda, carcinoma bronquial) después del tratamiento con BENDAVAR. No se pudo determinar una clara relación con BENDAVAR.

Se han comunicado un número pequeño de casos de reacciones de piel graves (Síndrome de Stevens Johnson y de Necrosis Epidérmica Tóxica). La relación con BENDAVAR no está clara.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### 5. Conservación de BENDAVAR

BENDAVAR deberá mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados conservados en su envase original al abrigo de la luz.

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Bendavar para Inyección en Polvo Liofilizado se administra en viales de color ámbar de un solo uso que contienen 25 o 100mg de Clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades para la venta al público

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.330

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico

"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"

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12157 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d

## 8. Proyecto de Prospecto

### BENAVAR CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 Y 100 MG POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

#### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene

Componente	BENAVAR 25 (mg/frasco ampolla)	BENAVAR 100 (mg/frasco ampolla)
Bendamustina HCl	25,000 mg	100,000 mg
Manitol	42,500 mg	170,000 mg
Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico csp	pH 2,5-3,5	pH 2,5-3,5

#### INDICACIONES

BENAVAR para inyección contiene Bendamustina, una droga alquilante indicada para el tratamiento de pacientes con:

- Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés). Aún no se ha establecido la eficacia en relación con otras terapias de primera línea.
- Linfoma no Hodgkin (NHL) de células B indolente que ha progresado durante el tratamiento o en los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab o con un régimen que contiene rituximab.
- Primera línea de Mieloma Múltiple (estadio II con progresión o Estadío III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

##### Para CLL

Proyecto de prospecto

Página 1 de 26  
Yarifarma S.A.  
Silvina Gosis  
M.P. 14606  
Coordinadora Técnica

- Dosis recomendada: 100 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión intravenosa en un lapso de 30 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.
- Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para CLL: La administración de BENDAVAR se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado  $\geq 2$ . Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado  $\leq 1$  y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/l$ ], se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis. ( consultar advertencias y precauciones)
- Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 50 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2.
- Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica: para toxicidad de Grado 3 o mayor, significativa desde el punto de vista clínico: reducir la dosis a 50 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Puede ser necesario considerar la posibilidad de realizar un aumento progresivo de la dosis en los ciclos posteriores, a criterio del médico a cargo del tratamiento.

#### Para NHL:

Dosis recomendada: 120 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión intravenosa durante un lapso de 60 minutos los Días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, por un máximo de 8 ciclos.

Postergación de la dosis, modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia para NHL. La administración de BENDAVAR se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o una toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de Grado  $\geq 2$ . Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica a Grado  $\leq 1$  y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/l$ ], se puede reiniciar el tratamiento con BENDAVAR a criterio del médico a cargo del tratamiento. Asimismo, es posible que sea necesario realizar una reducción de la dosis. (consultar advertencias y precauciones).

- Modificaciones de la dosis para toxicidad hematológica: para toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 90 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup> los Días 1 y 2 de cada ciclo.

d

- Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica para toxicidad de Grado 3 o mayor: reducir la dosis a  $90 \text{ mg/m}^2$  los Días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a  $60 \text{ mg/m}^2$  los Días 1 y 2 de cada ciclo.

Para MM:

Dosis Recomendada:

Para Bendamustina Clorhidrato  $120$  a  $150 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla los días 1 y 2.

Para Prednisona  $60 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, que se calcula con el peso y la talla intravenosa o por vía oral los días 1 al 4.

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

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

El Nadir de leucocitos y plaquetas se alcanza después de 14 - 20 días con regeneración después de 3 - 5 semanas.

Durante la terapia con intervalos libres, se recomienda un estricto seguimiento del conteo sanguíneo.

En caso de toxicidad no hematológica las dosis reducidas deben ser basadas en los peores casos de Criterios Comunes de Toxicidad de los ciclos precedentes.

Se recomienda la reducción del 50% de la dosis en casos de Criterios Comunes de Toxicidad de grado 3.

Una interrupción del tratamiento es recomendada en el caso de toxicidad de grado 4.

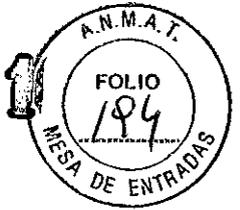
Si un paciente necesita una modificación de la dosis, el cálculo individual de esta debe ser administrado en los días 1 y 2 del respectivo tratamiento.

## **MODO DE USO**

### **Reconstitución/Preparación para la administración Intravenosa:**

BENDAVAR para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión.

Reconstituir asépticamente cada vial de  $100 \text{ mg}$  de BENDAVAR con  $20 \text{ ml}$  de sólo agua estéril para inyectables USP y cada vial de  $25 \text{ mg}$  de BENDAVAR con  $5 \text{ ml}$  de sólo agua estéril para inyectables USP. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de  $5 \text{ mg/ml}$  de Clorhidrato de Bendamustina El polvo liofilizado se debe disolver por completo a los 5 minutos. Si se observa materia particulada, no debe utilizarse el



producto reconstituido.

Extraer asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (*sobre la base de una concentración de 5 mg/ml*) y transferir inmediatamente a un recipiente para infusión de 500 ml de cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio para inyección al 0,45%. La concentración final resultante de Clorhidrato de Bendamustina en un recipiente para infusión debe ser de entre 0,2 y 0,6 mg/ml. La solución reconstituida debe transferirse a un recipiente para infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Después de la transferencia, mezclar por completo los contenidos del recipiente para infusión. La mezcla debe ser una solución transparente e incolora a ligeramente amarillenta.

Usar agua estéril calidad inyectable para la reconstitución y luego cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio al 0,45% para la dilución, como se indicó anteriormente. No se ha demostrado que otros diluyentes sean compatibles.

Se debe inspeccionar a los productos farmacológicos parenterales para detectar materia particulada y alteraciones del color antes de la administración, siempre que la solución y su recipiente lo permitan.

Eliminar la solución que no se utilice, de acuerdo con los procedimientos institucionales para productos antineoplásicos.

#### **Estabilidad de la mezcla:**

BENDAVAR no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe ser preparada al momento más próximo cercano a la administración al paciente.

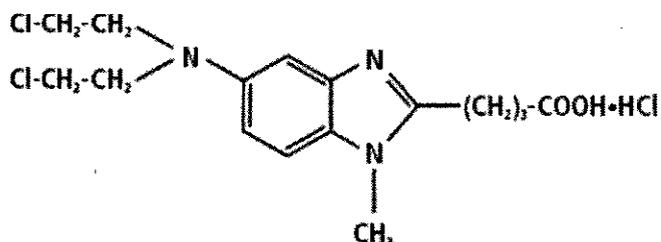
Una vez diluida con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 2.5%/cloruro de sodio para inyección al 0,45%, la mezcla final permanece estable durante 24 hs. cuando se la almacena refrigerada 2-8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30°C) y a luz ambiente. La administración de BENDAVAR se debe completar dentro de este periodo.

#### **DESCRIPCION PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Viales de un solo uso de BENDAVAR para inyección que contienen 25 o 100 mg de Clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

BENDAVAR contiene clorhidrato de Bendamustina, una droga alquilante en el principio activo. El nombre químico del clorhidrato de Bendamustina es 1 H-benzimidazol-2-ácido butírico, 5-[bis (2-cloroetilo)amino]-1-metil-,monoclorhidrato. Su fórmula molecular empírica es

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. HCl, y el peso molecular es 394,7. El clorhidrato de Bendamustina contiene un grupo mecloretamina y un anillo heterocíclico de benzimidazol con un sustituto de ácido butírico y tiene la siguiente fórmula estructural.



BENDAVAR para inyección está diseñado para la infusión intravenosa únicamente después de la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyección USP, para la concentración de 25 mg y con 20 ml de agua estéril para inyección USP; para la concentración de 100 mg, y después de una mayor dilución con cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio para inyectables al 0,45% USP. Se suministra como polvo liofilizado blanco a amarillento estéril en un vial para un solo uso. Cada vial contiene 25 mg de clorhidrato de Bendamustina y 42,5 mg de manitol y 100 mg de clorhidrato de Bendamustina y 170 mg de manitol.

El pH de la solución reconstituida es de 2,5-3,5.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Bendamustina o el manitol. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo por reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la Bendamustina o el manitol. (consultar advertencias y precauciones)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Mielosupresión:

Los pacientes que reciben tratamiento con BENDAVAR tienen probabilidades de experimentar mielosupresión.

Infecciones: En los dos estudios sobre NHL, el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4 (consultar tabla4). Tres pacientes (2%) murieron debido a reacciones adversas relacionadas con mielosupresión, uno tuvo septicemia neutropénica, otro hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y el tercero neumonía a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento se debe monitorear atentamente los

Proyecto de prospecto

Página 5 de 20

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 7215 / M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos se monitorearon los recuentos sanguíneos todas las semanas al inicio. Se observaron nadires hematológicos predominantemente en la tercera semana de terapia. Es posible que los nadires hematológicos requieran una postergación de la dosis si la recuperación hacia los valores recomendados no se ha producido al primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser  $\geq 1 \times 10^9/l$ , plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/l$ . (consultar posología y administración).

Se han informado infecciones incluida neumonía y septicemia en pacientes de ensayos clínicos en informes posteriores a la comercialización. Se ha asociado a las infecciones con internación, el shock séptico y la muerte. Los pacientes con mielosupresión que siguen el tratamiento con BENDAVAR son más propensos a contraer infecciones. Se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico si tiene síntomas o signos de infección.

- Reacciones a la infusión y anafilaxia:

Se han producido frecuentemente reacciones relacionadas con la infusión en ensayos clínicos (los síntomas incluyen fiebre, prurito, escalofríos y sarpullido). En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los ciclos posteriores. Monitorear clínicamente e interrumpir la administración de la droga si se detectan reacciones severas. Se debe consultar a los pacientes acerca de los síntomas que indiquen reacciones relacionadas con la infusión después de su primer ciclo de terapia. En general a los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores no se los expuso nuevamente al tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de tomar medidas para prevenir las reacciones severas, que incluyen la administración de antihistamínicos, antipiréticos, corticoides en los ciclos posteriores en el caso de pacientes que previamente experimentaron reacciones de grado 1 o 2 relacionadas con la infusión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interrumpir el tratamiento en caso de pacientes que experimenten reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la infusión.

- Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con BENDAVAR en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio del síndrome de lisis tumoral tiende a producirse dentro del primer ciclo del tratamiento con BENDAVAR y sin intervención podría provocar insuficiencia renal aguda y la muerte. Las medidas preventivas incluyen mantener un estado de volumen adecuado y un monitoreo minucioso de la química sanguínea, en especial de los niveles de potasio y ácido úrico. El allopurinol se ha usado

también durante el inicio de la terapia con BENDAVAR pero puede aumentar el riesgo de toxicidad cutánea cuando se administran juntos.

- Reacciones cutáneas:

Se han informado una serie de reacciones cutáneas en informes de farmacovigilancia y en ensayos clínicos. Estos eventos han incluido sarpullido, reacciones cutáneas tóxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró BENDAVAR en combinación con otros agentes cancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con BENDAVAR.

En un estudio de BENDAVAR (90 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con Rituximab, se produjo un caso de necrólisis epidérmica tóxica. Se han informado casos de síndrome de Stevens-Jhonson, algunos mortales, cuando se administró BENDAVAR simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromes. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.

Cuando se producen reacciones cutáneas, estas pueden ser progresivas y aumentar su severidad si se continúa el tratamiento. Por lo tanto se debe monitorear atentamente a los pacientes que presenten reacciones cutáneas. Si las reacciones son severas o progresivas interrumpir la administración de BENDAVAR.

- Otras neoplasias malignas:

Existen informes de enfermedades precancerosas y neoplasias malignas en pacientes que han recibido tratamiento con BENDAVAR, que incluyen síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. No se puede determinar la relación con BENDAVAR.

- Extravasación:

Hay reportes post comercialización de extravasación de Bendamustina que resultaron en hospitalización de eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación incluido el monitoreo del sitio de la infusión intravenosa por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de BENDAVAR.

- Uso durante el embarazo:

BENDAVAR puede producir daño fatal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y una disminución del peso fetal (consultar uso en poblaciones específicas).

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para CLL (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son pirexia, náuseas y vómitos. (Ver experiencia de estudios clínicos en CLL)

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para NHL (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, pirexia, constipación, anorexia, tos, dolor de cabeza, disminución del peso, disnea, sarpullido y estomatitis. (ver experiencia de estudios clínicos en NHL)

Las anomalías hematológicas más comunes para ambas indicaciones (frecuencia  $\geq 15\%$ ) son linfopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, y neutropenia.

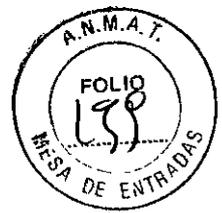
### •--Experiencia de estudios clínicos en CLL:

La Tabla 1 incluye las reacciones adversas emergentes del tratamiento independientemente de las causas a las que se las atribuye, que se informaron en un  $\% \geq 5$  de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL.

**Tabla 1: Reacciones adversas no hematológicas que se producen en un estudio clínico aleatorio sobre CLL en al menos el 5% de los pacientes.**

	Cantidad (%) de pacientes			
	BENDAMUSTINE (N = 153)		Clorambucilo (N = 143)	
	Todos los grados	Grado3 / 4	Todos los grados	Grado3 / 4
Número total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náusea	31(20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vómitos	24(16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
<b>Trastornos generales en el sitio administración</b>				
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

6421



<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Nasofaringitis	10(7)	0	12(8)	0
Infección	9(6)	3(2)	1(<1)	1(<1)
Herpes simplex	5(8)	0	7(5)	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución del peso	11(7)	0	5(3)	0
<b>Trastornos de Metabolismo y nutrición</b>				
Hiperuricemia	11(7)	3(2)	2(1)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
<b>Trastornos y subcutáneo</b>				
Sarpullido	12(8)	4(3)	7(5)	3(2)
Prurito	8(5)	0	2(1)	0

En la Tabla 2, se describen los valores de los análisis de laboratorio de hematología de Grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico aleatorio sobre CLL. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con Bendamustine. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron Bendamustina en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron Clorambucilo.

**Tabla 2: Incidencia de anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron Bendamustina o Clorambucil en un ensayo clínico aleatorio sobre CLL**

Anomalía de laboratorio	BENDAMUSTINE = 150		Clorambucilo N = 141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de	134(89)	20(13)	115(82)	12 (9)

Disminución de las	116(77)	16(11)	110(78)	14(10)
Disminución de leucocitos	92(61)	48(28)	26(18)	4(3)
Disminución de los	102(68)	70(47)	27(19)	6(4)
Disminución de los	113(75)	65(43)	86(61)	30(21)

En el estudio clínico aleatorizado sobre CLL, el 34% de los pacientes tenía valores de bilirrubina mas altos, algunos sin presentar aumentos significativos relacionados en los valores de AST y ALT. Se presentó un aumento en la bilirrubina de grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes. Los aumentos de los valores de AST y ALT de grado 3 o 4 se limitaron a 1 y 3% de los pacientes respectivamente. Los pacientes que recibieron tratamiento con BENDAVAR también pueden presentar cambios en sus niveles de creatinina si se detectan anomalías se deben continuar monitoreando estos parámetros a fin de asegurar que no se produzca un deterioro significativo.

- **Experiencia de estudios clínicos en NHL:**

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAVAR en 176 pacientes con NHL de células B inactivo tratados en dos estudios de un solo grupo. La población tenía entre 31 y 84 años, el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución de razas era la siguiente: 89 % de raza blanca, 7% de raza negra, 3 % de raza hispana, 1 % de otra raza y <1% de raza asiática. Estos pacientes recibieron BENDAVAR en una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1 y 2 por un máximo de 8 ciclos de 21 días.

En la Tabla 3, se muestran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes con NHL, independientemente de la severidad. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (>-30%) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas más comunes no hematológicas de Grado 3 ó 4 (5%) fueron fatiga (11 %), neutropenia febril (6%), y neumonía, hipopotasemia y deshidratación, cada una de estas fue informada en el 5%.

**Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas que se produjeron en al menos el 5% de pacientes con NHL tratados con Bendamustine para clase de sistema de órganos y término preferido (N=176)**

Número (%) de pacientes*		
	Todos los grados	Grados 3 / 4

d



<b>Cantidad total de pacientes con al menos una reacción adversa</b>	176 (100)	94 (53)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia	13 (7)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náusea	132 (75)	7 (4)
Vómitos	71 (40)	5 (3)
Diarrea	65 (37)	6 (3)
Estreñimiento	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
<b>Trastornos generales en el lugar de administración</b>		
Fatiga	101 (57)	19(11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23(13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor de pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10(6)	0
Dolor en el sitio de cateter	8 (5)	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Herpes zóster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11(6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
<b>Investigaciones</b>		
Pérdida de peso	31(18)	3(2)
<b>Trastornos en el metabolismo y nutrición</b>		
Anorexia	40(23)	3 (2)

d

Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22(13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15(9)	9 (5)
<b>Trastornos en el músculo esquelético y tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8(5)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareo	25 (14)	0
Disgeusia	13(7)	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	23(13)	0
Ansiedad	14(8)	1 (<1)
Depresión	10(6)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28(16)	3(2)
Dolor Faringolaríngeo	14(8)	1 (<1)
Dificultad respiratoria	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>		
Sarpullido	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	10 (6)	2 (1)

En la Tabla 4, se describen las toxicidades hematológicas, sobre la base de los valores de laboratorio y de grado CTC, en pacientes con NHL que recibieron tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados. Los valores químicos de laboratorio que se presentaron como nuevos o que empeoraron con respecto a los valores iniciales y se

observaron en >1% de los pacientes en grado 3 o 4, en pacientes con NHL que recibieron tratamiento en ambos estudios de un solo grupo combinados fueron hiperglucemia (3%), aumento de la creatinina (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

**Tabla 4: Incidencia de las Anomalías hematológicas de Laboratorio en pacientes que recibieron BENDAMUSTINE en los estudios de la NHL.**

Hematología variable	Porcentaje de pacientes	
	Todos los Grados	Grados 3/4
Disminución de los linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de la	88	11
Disminución de los neutrófilos	86	60
Disminución de las plaquetas	86	25

En ambos estudios se informaron reacciones adversas serias, independientemente de causalidad en el 37% de los pacientes que recibieron BENDAVAR. Las reacciones adversas más comunes que se observaron en el 5% de los pacientes fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas serias informadas en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas serias relacionadas con la droga informada en ensayos clínicos incluyeron mielosupresión, infecciones, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones relacionadas con infusión. Las reacciones que se observaron con menor frecuencia, pero estuvieron posiblemente relacionadas con el tratamiento con BENDAVAR fueron, hemólisis, disgeusia/trastornos del gusto, neumonía atípica, septicemia, herpes zóster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

• **Experiencia posterior a la comercialización:**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de BENDAVAR posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de un tamaño no determinado, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia ni establecer la relación causal a la exposición a la droga como ser anafilaxia y reacción en el sitio de inyección o infusión, que incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón. Se han observado reacciones cutáneas que incluyen SJS y TEN cuando se administra BENDAVAR simultáneamente con allopurinol y otros medicamentos que provoquen estos síndromes. (consultar advertencias y

precauciones)

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre las interacciones medicamentosas farmacocinéticas entre BENDAVAR y otras drogas.

Los metabolitos activos de la Bendamustina, gamma-hidroxi Bendamustina (M3) y Ndesmetil-Bendamustina (M4), se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacina) tienen la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (p. ej., omeprazol, el tabaquismo) tienen la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de Bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Se debe tener precaución o se debe considerar el uso de tratamientos alternativos si se requiere el uso de tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2.

No se ha evaluado por completo la función de los sistemas de transporte activos en la distribución de Bendamustina. Los datos de estudios in vitro sugieren que la proteína de resistencia al cáncer de mama P-glicoproteína (BCRP, por sus siglas en inglés), y/o otros transportadores de eflujo pueden participar en el transporte de Bendamustina. Sobre la base de los datos in vitro, no es probable que la Bendamustina inhiba el metabolismo a través de las isoenzimas CIP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5, o que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450.

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo (consultar advertencias y precauciones): Bendamustina puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina de  $210 \text{ mg/m}^2$  ( $70 \text{ mg/kg}$ ) en ratones durante la organogénesis provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (*exencefalia, labio leporino, costilla accesoria y malformaciones espinales*) y una disminución del peso fetal. Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis más bajas. La administración de dosis intraperitoneales repetidas en ratones en los días de gestación 7-11 dio como resultado un aumento de la resorción de  $75 \text{ mg/m}^2$  ( $25 \text{ mg/kg}$ ) y un aumento de las anomalías de  $112,5 \text{ mg/m}^2$  ( $37,5 \text{ mg/kg}$ ) similares a los observados después de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de Bendamustina de  $120 \text{ mg/m}^2$  ( $20 \text{ mg/kg}$ ) en

642 1



ratas, administrada los días de gestación 4, 7, 9, 11 ó 13 produjo mortalidad embrionaria y fetal, según lo indican el aumento de resorción y una disminución de la cantidad de fetos vivos. Se observó un aumento significativo de malformaciones externas (*efecto en la cola, cabeza y exomfalos*) e internas (*hidronefrosis e hidrocefalia*) en las ratas a las que se les administraron dosis. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con esta droga, se debe informar a la paciente acerca de los posibles peligros que implica para el feto.

Mujeres en período de lactancia: Se desconoce si la droga se transmite a través de la leche materna. Dado que muchas drogas se transmiten a través de la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias en los lactantes y a la tumorigenicidad demostrada en relación con la Bendamustina en estudios en animales, 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: Aún no se ha establecido seguridad y eficacia del tratamiento con Bendamustina en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: En estudios sobre CLL y NHL, no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (65 años) y los pacientes más jóvenes.

Disfunción renal: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción renal en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se debe usar Bendamustina en pacientes con CrCL <40 ml/min.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios formales que evalúen el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de Bendamustina. Se debe usar BENDAVAR con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar BENDAVAR en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 X ULN y bilirrubina total 1,5-3 x ULN) o severa (bilirrubina total >3 X ULN)

Efecto del sexo: No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los sexos en la incidencia general de las reacciones adversas en los estudios sobre CLL o NHL.

d



## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

La Bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol similar a la purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos alquilos electrofílicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con regiones nucleofílicas ricas en electrones, que dan como resultado reticulaciones en la cadena del ADN. La unión bifuncional covalente puede producir la muerte celular a través de varias vías. La Bendamustina es activa contra las células latentes y las células que se dividen. Aún se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Bendamustina.

### Farmacocinética

#### Absorción

Luego de una dosis IV única de clorhidrato de Bendamustina, la  $C_{max}$ , generalmente se produce al final de la infusión. La proporcionalidad de la dosis de Bendamustina no ha sido estudiada.

#### Distribución

In vitro, la unión de Bendamustina a las proteínas plasmáticas de suero humano oscila entre el 94 y 96% y es independiente de la concentración de 1 a 50  $\mu\text{g/ml}$ . Los datos sugieren que no es probable que la 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 de seres humanos osciló entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100  $\mu\text{g/ml}$ , lo que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos de seres humanos. En seres humanos, el volumen medio de distribución en estado estable es de aproximadamente 25 Litros.

#### Metabolismo

Los datos in vitro indican que la Bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. In vitro, los estudios indican que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través del CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 las del compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la Bendamustina.



Los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que la Bendamustina no inhibe el CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1, o 3A4/5. La Bendamustina no induce el metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

### Eliminación

No se han llevado a cabo estudios de balance de materia. Los estudios preclínicos de Bendamustina radiomarcada indicaron que aproximadamente el 90% de la droga administrada se recuperó en las excreciones, principalmente en las heces.

El clearance de Bendamustina en seres humanos es de aproximadamente 700 ml/minuto. Después de una única dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> de Bendamustina IV en un lapso de 1 hora, la t<sub>1/2</sub> intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la t<sub>1/2</sub> M3 y M4 son aproximadamente a las 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se prevé escasa o ninguna acumulación en plasma para la Bendamustina administrada los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

### Disfunción renal

En un análisis de farmacocinética de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m<sup>2</sup>, no se observó ningún efecto significativo de disfunción renal (CrCL de 40 a 80 mL/min, N=31) en la farmacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes con un CrCL < 40 mL/min.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La Bendamustina no debe usarse en pacientes con un CrCL <40 mL/min.

### Disfunción hepática

En un análisis farmacocinético de Bendamustina en una población de pacientes que recibieron 120 mg/m<sup>2</sup> no se observó ningún efecto significativo de disfunción hepática leve (bilirrubina total ≤ ULN, AST ≥ULN a 2,5 x ULN y/o ALP ≥ ULN a 5,0 x ULN, N=26) en la farmacocinética de Bendamustina. No se ha estudiado la Bendamustina en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

No obstante, estos resultados son limitados, y por lo tanto, se debe usar la Bendamustina con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. La Bendamustina no debe usarse en pacientes con disfunción hepática moderada (AST o ALT 2,5-10 x ULN y bilirrubina total 1,5-3 x

ULN) o severa (bilirrubina total > 3 X ULN).

#### Efecto de la edad

Se ha estudiado la exposición a la Bendamustina (según la medición de la AUC y  $C_{max}$  en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y  $C_{max}$ ) no fue significativamente distinta entre pacientes menores de 65 años, ni en pacientes de 65 años o más.

#### Efecto del sexo

La farmacocinética de Bendamustina fue similar en los pacientes de sexo masculino y femenino

#### **Farmacocinética/Farmacodinámica**

Sobre la base de datos de análisis de Farmacocinética/farmacodinámica de datos de pacientes con NHL se observó una correlación entre las náuseas y la concentración máxima de Bendamustina.

#### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**

La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m<sup>2</sup>/día intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m<sup>2</sup>/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m<sup>2</sup>/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis evaluada) durante cuatro días, indujo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es mutágeno y clastógeno. En una prueba de reversibilidad de mutación bacteriana (prueba de Ames), se demostró que la Bendamustina aumentó la frecuencia de reversibilidad en ausencia y presencia de la activación metabólica. La Bendamustina fue clastogénica en linfocitos de seres humanos in vitro, y en células de médula ósea de rata in vivo (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) a 37,5 mg/m<sup>2</sup>, la dosis más baja evaluada.

Se han informado deficiencia en la espermatogénesis, azoospermia y aplasia germinal

Proyecto de prospecto

Página 10 de 20  
Laboratorio/Fábrica S.A.  
Farm. Silvana Gozís  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d



total en pacientes de sexo masculino que recibieron tratamiento con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunos casos, la espermatogonia puede presentarse nuevamente en pacientes en remisión, pero esto puede suceder únicamente varios años después la interrupción de la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes acerca del posible riesgo que esta droga representa para su capacidad para la reproducción.

### **SOBREDOSIFICACION**

La dosis letal intravenosa LD<sub>50</sub> de HCl de Bendamustina es de 240 mg/m<sup>2</sup> en ratones y ratas. Las toxicidades incluyeron sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria. En toda la experiencia clínica, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m<sup>2</sup>. Tres de cuatro pacientes tratados a esta dosis mostraron cambios en el ECG que se consideraron limitantes de la dosis a los 7 y 21 días posteriores a la dosis. Estos cambios incluyeron prolongación del intervalo QT (un paciente) taquicardia sinusal (un paciente), y desvío de las ondas ST y T (dos pacientes) y bloqueo del fascículo anterior izquierdo (un paciente). Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección se mantuvieron normales en todos los pacientes.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de BENDAVAR. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de apoyo generales que incluyan el monitoreo de los parámetros hematológicos y ECG.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

#### **Manipulación y eliminación seguras**

Al igual que con otros agentes anticancerígenos posiblemente tóxicos, se debe tener cuidado con la manipulación y preparación de soluciones a partir de BENDAVAR. Se recomienda el uso de guantes y gafas de seguridad, para evitar la exposición en caso de ruptura del vial o de otro derrame accidental.

Si una solución de BENDAVAR entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de

6421



inmediato con agua y jabón. Si BENDAVAR entra en contacto con las membranas mucosas, se debe enjuagar bien con agua.

Se deben tener en cuenta procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de las drogas anticancerígenas.

### **Presentación**

BENDAVAR (clorhidrato de Bendamustina) para inyección en polvo liofilizado se suministra en de viales de color ámbar de un solo uso que contienen 25 o 100 mg de clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

Envases conteniendo 1, 2 y 4 unidades para la venta a público.

Envases conteniendo 10 unidades para uso hospitalario.

### **Almacenamiento**

BENDAVAR deberá mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados conservados en su envase original al abrigo de la luz.

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

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

**Elaborado en:**

**Laboratorio VARIFARMA S.A.**

**Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina**

**Director Técnico: Nelson E. Corazza  
Farmacéutico.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado nro. 56.330**

Proyecto de prospecto

Página 20 de 20

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

d

6421



**9. PROYECTO DE RÓTULOS**

**BENDAVAR 25 MG  
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Envase x 1 frasco ampolla**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>25 mg</b>
Bendamustine HCl	25.000 mg
Manitol	42.500 mg
Hidróxido de sodio ó Acido Clorhidrato	csp pH 2,5 – 3,5

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto

**LOTE:**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 1, 2 y 4 frascos ampolla para la venta a público.

Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario.

**MODO DE CONSERVACIÓN:** Los viales deberán mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados conservados en su envase original al abrigo de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

**Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina**

**Director Técnico: Nelson E. Corazza  
Farmacéutico.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado nro. 56.330**

**Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M/N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica**

d

6421



**9. PROYECTO DE RÓTULOS**

**BENDAVAR 100 MG  
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA  
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Envase x 1 frasco ampolla**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>100 mg</b>
Bendamustine HCl	100.000 mg
Manitol	170.000 mg
Hidróxido de sodio ó Acido Clorhidrato	csp pH 2,5 – 3,5

**POSOLOGIA:** ver prospecto adjunto

**LOTE:**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 1, 2 y 4 frascos ampolla para la venta a público.

Envases conteniendo 10 frascos ampolla para uso hospitalario.

**MODO DE CONSERVACIÓN:** Los viales deberán mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados conservados en su envase original al abrigo de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

**Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina**

**Director Técnico: Nelson E. Corazza  
Farmacéutico.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado nro. 56.330**

**Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 22151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica**