

DISPOSICIÓN N° 8879



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 27 DE OCTUBRE DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000438-13-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOTECHNO PHARMA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 8879



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 8879



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOTECHNO PHARMA SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BENDAMUSTINA BIOTECHNOPHARMA y nombre/s genérico/s BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 02/06/2015 12:02:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 02/06/2015 12:02:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 21/07/2015 09:12:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF - 21/07/2015 09:12:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 21/07/2015 09:12:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 21/07/2015 09:12:46.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 8879



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

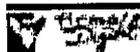
ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000438-13-9



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



INFORMACION PARA EL PACIENTE

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®

BENDAMUSTINA 25 mg y 100 mg

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- 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:

1. ¿Qué es **BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®**?
3. ¿Cómo usar **BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿QUE ES BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® Y PARA QUE SE UTILIZA?

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 25mg y BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 100mg, inyectables que contienen Clorhidrato de bendamustina, se usan para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC; un tipo de cáncer de los glóbulos blancos).

BENDAMUSTINA inyectable se usa también para tratar un tipo de linfoma no Hodgkins (NHL, por sus siglas en inglés; cáncer que empieza en un tipo de glóbulo blanco cuya función es combatir las infecciones) que, aunque se propaga lentamente, empeoró durante o después del tratamiento con otros medicamentos.

BENDAMUSTINA pertenece a una clase de medicamentos llamados agentes alquilantes. Actúa al matar las células cancerosas existentes y a limitar el crecimiento de nuevas células cancerosas.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA®?

8. Proyecto de prospecto

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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	BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 25mg (mg/ampolla)	BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 100mg (mg/ampolla)
Bendamustina HCl	25,00	100,00
Manitol	42,50	170,00
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico csp	pH 2,5-3,5	pH 2,5-3,5

INDICACIONES

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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 Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una reuopatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

Para Leucemia linfocítica crónica (CLL):

- Dosis recomendada: 100 mg/m² 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 Leucemia linfocítica crónica (CLL): la administración de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® se debe postergar en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica significativa desde el punto de vista clínico de grado ≥ 2 . Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica al Grado ≤ 1 y/o los recuentos sanguíneos han mejorado [recuento absoluto de neutrófilos (ANC), (ANC $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$), se puede reiniciar el tratamiento con BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 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/m² los días 1 y 2, en caso de recurrencia de toxicidad Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 25 mg/m² 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/m² 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 Linfoma no Hodgkin (NHL):

Dosis recomendada: 120 mg/m² 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 Linfoma no Hodgkin (NHL): La administración de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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 ≥ 2 . Una vez que se ha recuperado la toxicidad no hematológica a Grado ≤ 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 BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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/m² los días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 4, reducir la dosis a 60 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo.

• Modificaciones de la dosis para toxicidad no hematológica para toxicidad de Grado 3 o mayor: reducir la dosis a 90 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo, en caso de recurrencia de toxicidad de Grado 3 o mayor, reducir la dosis a 60 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo.

MODO DE USO

Reconstitución/Preparación para la administración Intravenosa:

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® para inyección se debe reconstituir y diluir antes de la infusión.

Reconstituir asépticamente cada vial de 100 mg de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® con 20mL de sólo agua estéril para inyectables y cada vial de 25 mg de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® con 5mL de sólo agua estéril para inyectables. Agitar bien para obtener una solución transparente, incolora a amarillenta con una concentración de 5 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 500mL 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 el contenido 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 material 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:

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla debe ser preparada al momento más 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 almacena refrigerada 2-8°C o durante 3 horas cuando se almacena a temperatura ambiente (15-30°C) y a luz ambiente.

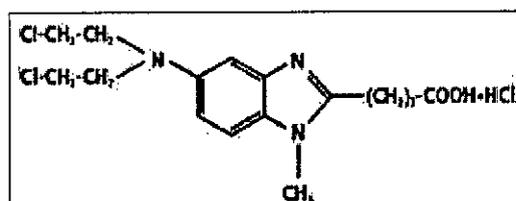
La administración de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® se debe completar dentro de este período.

DESCRIPCIÓN PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Los viales son de un solo uso de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® para inyección que contienen 25 ó 100 mg de Clorhidrato de Bendamustina como polvo liofilizado blanco a amarillento.

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® contiene clorhidrato de Bendamustina, una droga alquilante con 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 $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$, 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.



BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® para inyección está diseñado para la infusión intravenosa únicamente después de la reconstitución con 5mL de agua estéril para inyección, para la concentración de 25 mg y con 20mL de agua estéril para inyección; para la concentración de 100 mg, y después de una mayor dilución con cloruro de sodio para inyección al 0,9%, o dextrosa al 2,5%/cloruro de sodio para inyectables al 0,45%. Se suministra como polvo liofilizado blanco a amarillento estéril en un vial para un solo uso.

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 25mg: Cada vial contiene 25 mg de clorhidrato de Bendamustina y 42,5 mg de manitol. El pH de la solución reconstituida es de 2,5-3,5.

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 100mg: Cada vial contiene 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 BENDAMUSTINA tienen probabilidades de experimentar mielosupresión.

• Infecciones:

En los dos estudios sobre Linfoma no Hodgkin (NHL), el 98% de los pacientes tuvo mielosupresión de grado 3-4 (consultar tabla 4). 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 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 incluída 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 BENDAMUSTINA 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 ó 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 ó 4 relacionadas con la infusión.

• Síndrome de lisis tumoral:

Se ha informado síndrome de lisis tumoral asociado con el tratamiento con BENDAMUSTINA 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 BENDAMUSTINA 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 BENDAMUSTINA 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 incluído sarpullido, reacciones cutáneas tóxicas y exantema vesicular. Algunos eventos se han producido cuando se administró BENDAMUSTINA en combinación con otros agentes cancerígenos, por lo tanto, no está determinada con precisión la relación con BENDAMUSTINA. En un estudio de BENDAMUSTINA (90 mg/m^2) 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 BENDAMUSTINA simultáneamente con Allopurinol y otros medicamentos que se saben producen estos síndromes. No se puede determinar la relación con BENDAMUSTINA. 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 BENDAMUSTINA.

• Otras neoplasias malignas:

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

• 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 BENDAMUSTINA.

• Uso durante el embarazo:

BENDAMUSTINA puede producir daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. La administración de dosis únicas intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas durante la organogenia 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 Leucemia linfocítica crónica (CLL) (frecuencia \geq 15%) son pirexia, náuseas y vómitos. (Ver experiencia de estudios clínicos en Leucemia linfocítica crónica).

Las reacciones adversas no hematológicas más comunes para Linfoma no Hodgkin (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 Linfoma no Hodgkin).

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

• Experiencia de estudios clínicos en Leucemia linfocítica crónica (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 Leucemia linfocítica crónica (CLL).

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

	Cantidad (%) de pacientes			
	Bendamustina (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos una reacción adversa	121 (79)	52 (34)	96 (67)	25 (17)
Trastornos 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
Trastornos generales en el sitio de la administración				
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

Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes Simplex	5 (8)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución del peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos subcutáneos				
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 Leucemia linfocítica crónica (CLL). Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con Bendamustina. 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 Clorambucilo en un ensayo clínico aleatorio sobre Leucemia Linfocítica crónica (CLL).

Anomalia de laboratorio	Bendamustina N=150		Clorambucilo N=141	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Disminución de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución de las plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución de leucocitos	92 (61)	48 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el estudio clínico aleatorizado sobre Leucemia linfocítica crónica (CLL), el 34% de los pacientes tenía valores de bilirrubina más altos, algunos sin presentar aumentos significativos relacionados en los valores de AST y ALT.

Se presentó un aumento en la bilirrubina de grado 3 ó 4 en el 3% de los pacientes. Los aumentos de los valores de AST y ALT de grado 3 ó 4 se limitaron a 1 y 3% de los pacientes respectivamente.

Los pacientes que recibieron tratamiento con BENDAMUSTINA 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 Linfoma no Hodgkin (NHL):

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAMUSTINA en 176 pacientes con Linfoma no Hodgkin (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 BENDAMUSTINA en una dosis de 120 mg/m² 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 Linfoma no Hodgkin (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 Linfoma no Hodgkin (NHL) tratados con Bendamustina para clase de sistema de órganos y término preferido (N=176)

Número (%) de pacientes*		
	Todos los grados	Grado 3/4
Cantidad total de pacientes con al menos una reacción adversa	176 (100)	94 (53)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	13 (7)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	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
Trastornos generales en el lugar de administración		
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 catéter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
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
Investigaciones		
Pérdida de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos en el metabolismo y nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipopotasemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos en el músculo esquelético y tejido conectivo		

Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareo	25 (14)	0
Disgeusia	13 (7)	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23 (13)	0
Ansiedad	14 (8)	1 (<1)
Depresión	10 (6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
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
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Sarpullido	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Piel seca	9 (5)	0
Sudoración nocturna	9 (5)	0
Hiperhidrosis	8 (5)	0
Trastornos vasculares		
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 Linfoma no Hodgkin (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 ó 4, en pacientes con Linfoma no Hodgkin (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 BENDAMUSTINA en los estudios de la Linfoma no Hodgkin (NHL).

Hematología variable	Porcentaje de Pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios se informaron reacciones adversas serias, independientemente de causalidad en el 37% de los pacientes que recibieron BENDAMUSTINA. 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 BENDAMUSTINA 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 BENDAMUSTINA 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 BENDAMUSTINA 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 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 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, ó 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 mg/m² (70 mg/kg) en ratones durante la organogenia provocó resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, labio leporino, costilla accesorio 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 mg/m² (25 mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a los observados después de una sola administración intraperitoneal. Una dosis intraperitoneal única de Bendamustina de 120 mg/m² (20 mg/kg) en 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 periodo 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 Leucemia linfocítica crónica (CLL) y Linfoma no Hodgkin (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 BENDAMUSTINA con precaución en pacientes con disfunción hepática leve. No se debe usar BENDAMUSTINA 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 Leucemia linfocítica crónica (CLL) o Linfoma no Hodgkin (NHL).

FARMACOLOGIA CLINICA

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 µg/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 µg/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, ó 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/m² de Bendamustina IV en un lapso de 1 hora, la t_{1/2} intermedia del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La eliminación media terminal aparente de la t_{1/2} 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/m² 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/m² 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 Linfoma no Hodgkin (NHL) se observó una correlación entre las náuseas y la concentración máxima de Bendamustina,

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

La Bendamustina fue carcinogénica en ratones. Tras la administración de inyecciones de 37,5 mg/m²/día intraperitoneales (12,5 mg/kg/día, la dosis más baja evaluada) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones. La administración oral de 187,5 mg/m²/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/m² la dosis más baja evaluada.

Se han informado deficiencia en la espermatogenia, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes de sexo masculino que recibieron tratamiento con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otras drogas. En algunos casos, la espermatogenia 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 LD₅₀ de clorhidrato de Bendamustina es de 240 mg/m² 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/m². 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 antidoto específico para la sobredosis de BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA. 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 un 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

PRESENTACION Y MANIPULACION

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 BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA. 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 BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA entra en contacto con la piel, se debe lavar bien la piel de inmediato con agua y jabón. Si BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 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

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

Envases conteniendo 1, 2, 4 viales para la venta a público y envases conteniendo 10 viales para uso hospitalario.

CONSERVACION

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

RECORDATORIO:

"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"

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

No utilizar después de la fecha de vencimiento

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Laboratorio Kemex S.A.: Nazarre 3446 – CABA (C1417DXH) – Buenos Aires - Argentina

Fecha de Última Revisión: Junio 2015



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



HUNICKEN Diego Sebastian
Director Técnico
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512



SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
Biotechno Pharma S.A.
30709594512

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA ®
BENDAMUSTINA 25 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene (mg/ampolla):

Bendamustina HCl: 25,00mg

Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico csp.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego_Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Laboratorio Kemex S.A.: Nazarre 3446 – CABA (C1417DXH) – Buenos Aires -

Argentina



firma
Digitale

**LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.**



**HUNICKEN Diego Sebastian
Director Técnico
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512**



**SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
Biotechno Pharma S.A. **Página 1 de 1**
30709594512**

9. Proyecto de rótulos

9.1 ETIQUETA ENVASE PRIMARIO (EP)

**BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA ®
BENDAMUSTINA 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene (mg/ampolla):

Bendamustina HCl: 100,00mg

Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico csp.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° XX.XXX

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego_Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Laboratorio Kemex S.A.: Nazarre 3446 – CABA (C1417DXH) – Buenos Aires -

Argentina



firma
Signature

**LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.**



**SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
Biotechno Pharma S.A.
30709594512**



**HUNICKEN Diego Sebastian
Director Técnico
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512**

9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

**BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA ®
BENDAMUSTINA 25 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada ampolla contiene:

Componente	BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 25mg (mg/ampolla)
Bendamustina HCl	25,00
Manitol	42,50
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico csp	pH 2,5-3,5

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: 1 frasco ampolla

MODO DE CONSERVACIÓN: deberá mantenerse a 25°C 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

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

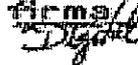
Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Laboratorio Kemex S.A.: Nazarre 3446 – CABA (C1417DXH) – Buenos Aires - Argentina

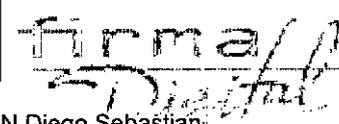
Este rótulo se utiliza también para los envases conteniendo 2, 4 viales para la venta a público y envases conteniendo 10 viales para uso hospitalario.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



HUNICKEN Diego-Sebastian
Director Técnico
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512



SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
Biotechno Pharma S.A.
30709594512



9. Proyecto de rótulos

9.2 ETIQUETA ENVASE SECUNDARIO (ES)

BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA ®
BENDAMUSTINA 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada ampolla contiene:

Componente	BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA 100mg (mg/ampolla)
Bendamustina HCl	100,00
Manitol	170,00
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico csp	pH 2,5-3,5

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: 1 frasco ampolla

MODO DE CONSERVACIÓN: deberá mantenerse a 25°C 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

BIOTECHNO PHARMA S.A. – Av. Vélez Sarsfield 5780 – MUNRO (1606) –

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Diego Hunicken - Farmacéutico.

Tel.: (011) – 4762 -0201

Elaborado en Laboratorio Kemex S.A.: Nazarre 3446 – CABA (C1417DXH) – Buenos Aires - Argentina

Este rótulo se utiliza también para los envases conteniendo 2, 4 viales para la venta a público y envases conteniendo 10 viales para uso hospitalario.



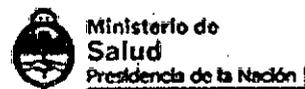
LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



firma Digital
SANTORO Federico Miguel
Representante Legal
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512



firma Digital
HUNICKEN Diego Sebastián
Director Técnico
BIOTECHNO PHARMA S.A.
30709594512



29 de octubre de 2015

DISPOSICIÓN N° 8879

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57810

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000438-13-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

637226

BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

637213

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caseros 2192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 27 DE OCTUBRE DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 8879

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57810

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOTECHNO PHARMA SA

N° de Legajo de la empresa: 7396

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BENDAMUSTINA BIOTECHNOPHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

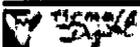
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH) ACIDO CLORHIDRICO CSP trazas MANITOL 170 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: CADA FCO AMPOLLA CONTIENE 100MG DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 VIALES PARA LA VENTA A PÚBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 10 VIALES PARA USO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 1, 2, 4, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24HS

Forma de conservación: 2 °C - 8 °C

Otras condiciones de conservación: O 3 HORAS CUANDO SE ALMACENA A TEMPERATURA AMBIENTE (15-30°C) Y A LUZ AMBIENTE.

LA ADMINISTRACIÓN DE BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA SE DEBE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



COMPLETAR DENTRO DE ESTE PERIODO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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 Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una reuopatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2279/15	VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BENDAMUSTINA BIOTECHNOPHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg

Excipiente (s)
MANITOL 42,5 mg HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH) ACIDO CLORHIDRICO CSP trazas

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: CADA FCO AMPOLLA CONTIENE 25MG DE BENDAMUSTINA CLORHIDRATO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 VIALES PARA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LA VENTA A PÚBLICO Y ENVASES CONTENIENDO 10 VIALES PARA
USO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 1, 2, 4, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24HS

Forma de conservación: 2 °C - 8 °C

Otras condiciones de conservación: O 3 HORAS CUANDO SE ALMACENA A
TEMPERATURA AMBIENTE (15-30°C) Y A LUZ AMBIENTE.

LA ADMINISTRACIÓN DE BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA SE DEBE
COMPLETAR DENTRO DE ESTE PERIODO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01AA09

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: BENDAMUSTINA BIOTECHNO PHARMA® 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 Estadio III) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a TAMO y que tengan una reuopatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de Talidomida o Bortezomib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTECHNO PHARMA SRL	2279/15	VELEZ SANSFIELD 5780	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX SA	5131/14	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000438-13-9

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA