



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-88052660-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-88052660-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BENDAMUSTINA 25 mg GP PHARM y BENDAMUSTINA 100 mg GP PHARM / BENDAMUSTINA CLORHIDATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDATO 25 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.191.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GP PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

BENDAMUSTINA 25 mg GP PHARM y BENDAMUSTINA 100 mg GP PHARM / BENDAMUSTINA CLORHIDATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDATO 25 mg y 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-90422807-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-90422664-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-90422472-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-90422392-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-90422277-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-90422143-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.191, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-88052660-APN-DGA#ANMAT

Js

mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.06 14:53:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.06 14:53:15 -03:00

**BENDAMUSTINA 25 GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para Inyectable
Vía Intravenosa**

Venta bajo Receta Archivada **Industria Argentina**

COMPOSICIÓN:

Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 25 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 25 mg
Manitol 42.5 mg

POSOLOGÍA E INDICACIONES: según prescripción médica.

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C, hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LOTE:

VENCIMIENTO


LABORATORIOS GP PHARM SA

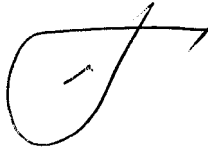
Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57191

D.T.: C. Donolo, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Bs.As.


Juan Braver
Aprobado
GP Pharm S.A.


Carlos Donolo
IF-2021-88389088-APN-DCA#ANMOT
Director Técnico
GP Pharm S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 ROT PRIM 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:49 -03:00

000053

RÓTULO PRIMARIO

**BENDAMUSTINA 100 GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable
Vía Intravenosa**

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 100 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 100 mg

Manitol 170 mg

POSOLOGÍA E INDICACIONES: según prescripción médica.

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C, hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LOTE:

VENCIMIENTO

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57191

D.T.: C. Donolo, Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Bs.As.

Juan Brayer
Juan Brayer
Aboderado
GP Pharm S.A.

Carlos Donolo

Farmacéutico - M.N. 8738
IF-2021-88389088-APN DCA#AM
Director de Industrias
GP Pharm S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 ROT PRIM 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:32 -03:00

RÓTULO SECUNDARIO

**BENDAMUSTINA 25 GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para Inyectable
Vía Intravenosa**

Venta bajo Receta Archivada**Industria Argentina****CONTENIDO:** 1 frasco ampolla**COMPOSICIÓN:**Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 25 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 25 mg

Manitol 42,5 mg

POSOLOGÍA E INDICACIONES: según prescripción médica.**CONSERVACIÓN**

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C, hasta un máximo de 24 horas.

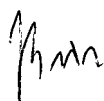
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**Este medicamento debe ser usado exclusivamente baja prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.****LOTE:****VENCIMIENTO****LABORATORIOS GP PHARM SA**

Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57191

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento en: Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto será utilizado para la presentación de 100 Frascos ampolla, para Uso Exclusivo Hospitalario.


Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8733
Dirección Técnica
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 ROT SEC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:36:08 -03:00

000055

RÓTULO SECUNDARIO

**BENDAMUSTINA 100GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable
Vía Intravenosa**

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

CONTENIDO: 1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN:

Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 100 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 100 mg

Manitol 170 mg

POSOLOGÍA E INDICACIONES: según prescripción médica.

CONSERVACIÓN

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C, hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LOTE:

VENCIMIENTO

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57191

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento en: Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires.

Nota: el mismo texto será utilizado para la presentación de 100 Frascos ampolla, para Uso Exclusivo Hospitalario.

JUAN BRAVER
Apoderado
GP-Pharm S.A.

Carlos Donolo
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-Annexo # ANN 8738
GP Pharm S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 ROT SEC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:55 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BENDAMUSTINA 100 GP PHARM / BENDAMUSTINA 25 GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / 100mg
 Polvo liofilizado para Inyectable
 Vía Intravenosa

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 25 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Manitol..... 42,5mg

Cada frasco- ampolla de **Bendamustina 100 GP Pharm** contiene:

Bendamustina clorhidrato..... 100 mg

Manitol 170 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01XC15**INDICACIONES Y USO*****Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)***

Bendamustina GP Pharm está indicado, en combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con co.morbilidades para los que el tratamiento con fludarabina a dosis plena no es adecuado

Linfoma No Hodgkin (LNH)

Bendamustina GP Pharm Inyectable Liofilizado está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin de células B indolente, que no ha avanzado durante los seis meses posteriores al tratamiento con rituximab o un régimen con rituximab.

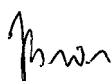
Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de DurieSalmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN***Dosis para LLC******Dosis recomendada:***

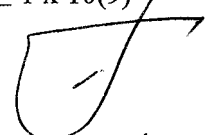
La dosis recomendada es de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos.

Retraso o modificaciones de dosis y reinicio de la terapia para LLC:

La administración de Bendamustina GP Pharm deberá ser retrasada en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica \geq Grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica haya recuperado \leq Grado 1 y/o los hemogramas hayan mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9$]



Juan Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-CAPINDUCA/ANMAT
 Carlos Donolo
 Farmacéutico - M.N. 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$] se puede retomar la toma de Bendamustina GP Pharm, según lo indique el médico interviniente.

Además, se podrá considerar la reducción de dosis [**Ver Advertencias y Precauciones**]

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para una toxicidad de Grado 3 o superior, reducir la dosis de 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o mayor se repite, reducir la dosis a 25 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: Para una toxicidad de Grado 3 o superior, clínicamente importante, reducir la dosis a 50 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

El aumento de dosis en los ciclos posteriores quedará a criterio del médico interviniente.

Dosis para LNH

Dosis Recomendada:

La dosis recomendada es de 120 mg/m^2 administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días, hasta un máximo de 8 ciclos.

Retraso o modificaciones de dosis y reinicio de la terapia para LNH: La administración de Bendamustina GP Pharm deberá ser retrasada en caso de toxicidad hematológica de Grado 4 o toxicidad no hematológica \geq Grado 2 clínicamente significativa. Una vez que la toxicidad no hematológica haya recuperado \leq Grado 1 y/o los hemogramas hayan mejorado [*Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$*] se puede retomar la toma de Bendamustina GP Pharm, a discreción del médico interviniente. Además se podrá considerar la reducción de dosis [**Ver Advertencias y Precauciones**]

Modificaciones de dosis para toxicidad hematológica: para una toxicidad de Grado 4 reducir la dosis a 90 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo. Si la toxicidad de Grado 4 se repite, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Modificaciones de dosis para toxicidad no hematológica: para una toxicidad de Grado 3 o superior, reducir la dosis a 90 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o superior se repite, reducir la dosis a 60 mg/m^2 los días 1 y 2 de cada ciclo.

Mieloma múltiple.

Bendamustina Clorhidrato $120 - 150 \text{ mg/m}^2$ de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m^2 de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas durante al menos 3 veces


Reconstitución / Preparación para la Administración Intravenosa.

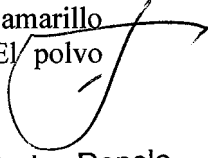
Reconstituya asepticamente cada frasco de Bendamustina GP Pharm, de la siguiente forma:

Bendamustina 25 GP Pharm: Agregar 5 ml de Agua estéril para Inyección.

Bendamustina 100 GP Pharm: Agregar 20 ml de Agua estéril para Inyección.

Agitar vigorosamente para obtener una solución clara, incolora, casi de un amarillo pálido con una concentración de Bendamustina clorhidrato de 5 mg/ml . El polvo


Juan Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
 Farmacéutico - M.N. 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN DICTA/ANMAT

lío-filizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. En caso de observarse partículas no se deberá usar el producto reconstituido.

Retirar asépticamente el volumen necesitado para la dosis requerida (sobre la base de una concentración 5 mg/ml) y transferirlo rápidamente a una bolsa de infusión de 500 ml de una Inyección de Cloruro de Sodio de 0,9%. La inyección de Cloruro de Sodio de 0,9% podría reemplazarse por una bolsa de infusión de 500 ml de Dextrosa 2,5% / Cloruro de Sodio de 0,45%.

La concentración final resultante de Bendamustina clorhidrato en la bolsa de infusión debe ser dentro de 0,2 a 0,6 mg/ml. La solución reconstituida será transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Luego de transferirlo, mezclar muy bien los contenidos de la bolsa de infusión. La mezcla debe ser clara, incolora, o ligeramente amarilla.

Utilice Agua estéril para Inyección, para la reconstitución y luego use una inyección de Cloruro de Sodio de 0,9% o de 0,45 % / Dextrosa 2,5%, para la dilución, tal como se explicó anteriormente.

Ningún otro diluyente demostró ser compatible.

Las drogas parenterales deberán ser inspeccionadas visualmente para evitar la presencia de partículas y la decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. De conformidad con los procedimientos institucionales para antineoplásicos, cualquier solución que no haya sido utilizada deberá eliminarse.

Estabilidad de la mezcla

Bendamustina GP Pharm no contiene conservantes antimicrobianos. La mezcla deberá estar preparada lo más cerca posible del momento de la administración al paciente. Una vez diluido con una inyección de Cloruro de Sodio ya sea de 0,9% o de 0,45%/ Dextrosa 2,5%, la mezcla final se mantendrá estable durante unas 24 horas si se guarda en un lugar refrigerado (2-8°C) o durante unas 3 horas si se guarda a temperatura y a luz ambiente (15-30°C).


La administración de Bendamustina GP Pharm deberá completarse dentro de este período.

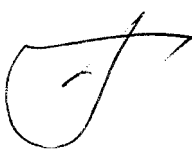
CONTRAINDICACIONES

Bendamustina GP Pharm está contraindicado en pacientes que tengan una conocida hipersensibilidad (por ej.: reacciones anafilácticas y anafilactoides) a la Bendamustina o manitol.

- Durante el periodo de lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/ μ l ó de la de plaquetas < 75.000/ μ l).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES


 Juan Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.


 IF-2021-88389088-APN
 Carlos Donato
 Farmacéutico - M.N. 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

Mielosupresión

Es muy probable que los pacientes tratados con Bendamustina experimenten mielosupresión. En los dos estudios de LNH, el 98% de los pacientes presentaron mielosupresión de Grado 3 – 4. Tres pacientes (2%) fallecieron como consecuencia de las reacciones adversas de mielosupresión, cada uno de sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3 y neumonía a causa de una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, controle particularmente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos, los hemogramas fueron controlados al inicio de todas las semanas.

Los nadires hematológicos fueron observados principalmente en la tercera semana de terapia. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/ μ l y/o recuento de plaquetas > 100.000/ μ l.

Infecciones

Se han dado infecciones graves o mortales con bendamustina, incluyendo infecciones bacterianas (sepsis, neumonía) y oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), virus varicella zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV). Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos con resultado de muerte, tras el uso de bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab. El tratamiento con bendamustina puede causar linfocitopenia prolongada (<600/ μ l) y bajos recuentos de células T (células T ayudantes) CD4-positivas (<200/ μ l) durante al menos 7-9 meses desde la finalización del tratamiento. La linfocitopenia y la depleción de células T CD4-positivas es más pronunciada cuando bendamustina se combina con rituximab. Los pacientes que presentan linfopenia y recuentos bajos de células T CD4 positivas tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones (oportunistas). Se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en caso de bajo recuento de células T CD4-positivas (<200/ μ l). Por lo tanto, a lo largo del tratamiento se deberá monitorizar a todos los pacientes en cuanto a signos y síntomas respiratorios. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud nuevos signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bendamustina si hubiese signos de infecciones (oportunistas).

Se debe aconsejar a los pacientes que reporten con prontitud nuevos signos de infección, incluyendo fiebre o síntomas respiratorios. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bendamustina si hubiese signos de infecciones (oportunistas)

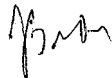
Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM) incluyendo algunas fatales, siguiendo al uso de Bendamustina principalmente en combinación con Rituximab u Obinutuzumab.

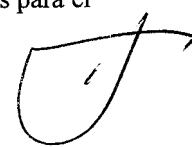
Considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Bendamustina que presenten nuevos signos ó síntomas, o el empeoramiento neurológico, cognitivo o conductual. En caso que se sospeche LMP, realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se excluya la LMP.

Reactivación de la Hepatitis B

Se ha dado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus y que recibían bendamustina. Algunos casos han resultado en un fallo hepático agudo o en un desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina debe hacerse un análisis a los pacientes para el


Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
IF-2021-88389088-APN-DG-ANM-A738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

virus de la hepatitis B. Debe consultarse a los expertos en enfermedades del hígado y tratamiento de hepatitis B antes del tratamiento con bendamustina a pacientes con resultado positivo para el virus de la hepatitis B (incluyendo los que tienen la enfermedad activa) y a pacientes que den positivo para el virus de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que requieran tratamiento con bendamustina deben monitorizarse estrechamente para los signos y síntomas de la infección activa del virus de la hepatitis B a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de terminar el tratamiento

Perfusión con reacción y anafilaxia

Las reacciones a la perfusión de Bendamustina se han manifestado comúnmente en los ensayos clínicos. Los síntomas incluyen: fiebre, escalofrío, prurito y erupción cutánea. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, en especial a partir del segundo ciclo de la terapia. Monitorear clínicamente e interrumpir la droga en caso de reacciones severas. Los pacientes deben ser consultados sobre la presencia de síntomas que indiquen reacciones a la perfusión después del primer ciclo de la terapia. A los pacientes que experimenten reacciones alérgicas de Grado 3 o más grave no se les volverá a administrar el tratamiento. En los ciclos posteriores se deben tener en cuenta medidas que prevengan las reacciones severas, entre las que se incluyen antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides en los pacientes que previamente hayan experimentado perfusiones con reacción de Grado 1 o 2. Deberá considerarse la interrupción del medicamento en pacientes que experimenten reacciones a la perfusión, de Grado 3 o 4.

Síndrome de Lisis Tumoral

Síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento de Bendamustina se ha reportado en pacientes incluidos en ensayos clínicos y en informes de post comercialización. El comienzo tiende a manifestarse dentro del primer ciclo de tratamiento de Bendamustina y, sin intervención, puede llevar a una deficiencia renal aguda e incluso puede provocar la muerte. Entre las medidas preventivas se incluyen: mantener un estado de volumen adecuado, un control cuidadoso del análisis bioquímico de sangre, en especial los niveles de potasio y de ácido úrico. El alopurinol también se ha utilizado durante el comienzo de la terapia con Bendamustina.

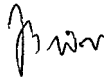
Sin embargo, se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante

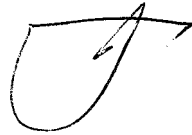
Reacciones en la piel

- Cáncer cutáneo no melanoma.

Se ha observado en estudios clínicos un incremento del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) en los pacientes con terapias que contienen Bendamustina. Se recomienda realizar un examen periódico de la piel para todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer cutáneo.

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas severas y exantema bulloso. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrosis Epidérmica Tóxica (TEN) y Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), algunos fatales, con el uso de bendamustina. Los médicos prescriptores deben advertir a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de


 Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.


 IF-2021-88389088-APN-D
 Carlos Donato
 Farmacéutico - M.N. 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

sufrirlas, algunos acontecimientos se produjeron al combinar bendamustina con otros agentes antineoplásicos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de Bendamustina Gp Pharm con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina, se suspenderá el tratamiento.

Otros tipos de tumores malignos

Hay informes de tumores malignos que se han desarrollado en pacientes que fueron tratados con Bendamustina, entre ellos el síndrome mielodisplásico, el síndrome mieloproliferativo, la leucemia mieloide aguda y el carcinoma bronquial. No se han determinado la asociación con la terapia de Bendamustina.

Extravasación

No existen informes post-comercialización de extravasación de Bendamustina, que puede resultar en hospitalización debido a eritema, hinchazón de tamaño significativo y dolor. Se deberían tomar precauciones para evitar la extravasación, incluyendo monitoreo del punto donde se aplican perfusiones intravenosas por enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección, necrosis durante y posteriormente a la administración de Bendamustina.

Uso durante el embarazo

Bendamustina es teratógeno y mutágeno

Bendamustina puede causar daño al feto cuando se lo suministra a una embarazada. Las dosis intraperitoneales de Bendamustina en ratones y ratas, administradas durante la organogénesis causaron un aumento de reabsorción, malformaciones óseas y viscerales y un descenso del peso del cuerpo fetal. [Ver Uso en Poblaciones específicas]
Las mujeres embarazadas no deben someterse al tratamiento con Bendamustina. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes con Bendamustina son reacciones hematológicas (leucopenia, trombopenia), dermatológicas (reacciones alérgicas), constitucionales (fiebre) o digestivas (náuseas, vómitos)
En la tabla siguiente se presentan los datos obtenidos con Cloruro de Bendamustina.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con bendamustina

Clasificación de sistema u órgano	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (= 1/100, <1/10)	Poco frecuentes (= 1/1.000 - < 1/100)	Raras (= 1/10.000 - <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos)





Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DGA#ANMAT
Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

						disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección sin especificar, incluyendo infecciones oportunistas (Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B)		Pneumonía por Pneumocystis jirovecii	sepsis	Neumonía atípica primaria	
Neoplasias benignas, malignas		Síndrome de lisis tumoral	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia	Leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia	Pancitopenia	Fallo de la médula ósea	Hemólisis	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad sin especificar		Reacción anafiláctica, anafilactoide	Shock Anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, mareo		Somnolencia, afonía	Disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis	
Trastornos cardíacos		Disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia	Derrame pericárdico, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca		Taquicardia	Fibrilación atrial
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		Insuficiencia circulatoria aguda	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfunción pulmonar			Fibrosis pulmonar	Pneumonitis hemorrágica pulmonar alveolar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, estreñimiento, estomatitis			Esofagitis hemorrágica, hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del		Alopecia, trastornos cutáneos		Eritema, dermatitis, prurito, erupción		Síndrome Stevens – Johnson,


Juan Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
 Farmacéutico - M.N. 8738
 IF-2021-88389088-APN-DCA#ANMAT
 GP Pharm S.A.

tejido subcutáneo		sin especificar Urticaria		maculopapulosa, hiperhidrosis		Necrosis epidérmica tóxica (TEN) Reacción medicamentosa asociada. Eosinofilia. Síntomas sistémicos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea			Infertilidad	
Trastornos renales y urinarios						Fallo renal
Trastornos hepatobiliares						Fallo hepático
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Inflamación de las mucosas, fatiga, fiebre	Dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia				Fallo multiorgánico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea	Elevación de la ALT, elevación de la AST, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia				

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ha habido casos aislados de necrosis tras la administración extravascular accidental y de síndrome de lisis tumoral y anafilaxia.

El riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemias mieloides agudas aumenta en pacientes tratados con agentes alquilantes (incluyendo bendamustina). Las dolencias secundarias pueden desarrollarse años después del cese de la quimioterapia.

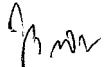
Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”


Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN Carlos Domínguez
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se ha llevado a cabo ningún tipo de análisis clínico formal de interacciones de drogas a nivel farmacocinético entre Bendamustina y otras drogas.

Cuando se combina Bendamustina Gp Pharm con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de Bendamustina Gp Pharm y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea.

Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de Bendamustina Gp Pharm.

La combinación de Bendamustina Gp Pharm con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.

Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.

El metabolismo de bendamustina incluye al isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450.

Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina

Los metabolitos activos de Bendamustina hidroxil gamma (M3) y Bendamustina desmetil (M4) se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores de CYP1A2 (por ej.: fluvoxamina, ciprofloxacina) pueden aumentar las concentraciones de plasma de metabolitos activos.

Los inductores de CYP1A2 (por ej.: omeprazol, fumar) pueden reducir las concentraciones en plasma de Bendamustina y aumentar las concentraciones en plasma de metabolitos activos. Se deberá analizar la situación cuidadosamente, o considerar tratamientos alternativos, si se necesitan tratamientos concomitantes con inhibidores o inductores de CYP1A2.

No se ha evaluado por completo el papel de los sistemas de transportes activos en la distribución de Bendamustina. La información *in Vitro* sugiere que la glicoproteína-P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y/o los transportadores de salida podrían cumplir alguna función en el transporte de Bendamustina.

Sobre la base de información *in Vitro*, la Bendamustina no inhibe el metabolismo a través de las isoenzimas CYP humanas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ó 3A 4/5 ni tampoco inducir el metabolismo de enzimas del citocromo P450.

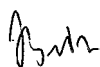
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría de Embarazo D [Ver Advertencias y Precauciones]

Bendamustina puede causar daño al feto cuando se lo suministra a una embarazada.

Las dosis intraperitoneales únicas de 210 mg/m², durante la organogénesis provocaron un aumento de resorción, malformaciones óseas y viscerales (excencefálico, labio leporino, costilla accesorio y deformidades vertebrales) y descenso de peso. Esta dosis parece no ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis menores. Las dosis intraperitoneales se volvieron a repetir con ratones en gestación, días 7-11 y se observó un aumento en la resorción de 75 mg/m² (25mg/kg) y un aumento de las anomalías de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similar a aquellas observadas luego de una única administración intraperitoneal. Las dosis intraperitoneales únicas de Bendamustina de 120 mg/m² (20mg/kg) en ratas



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DGA#ANMAT
Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

administradas durante los días de gestación 4,7, 9,11 o 13 provocó letalidad embrionaria y fetal, indicado por el aumento de resorciones y una disminución en 20 fetos vivos. Se observó un importante aumento de malformaciones externas (efecto en la cola, cabeza y hernia de órganos externos (exónfalo) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia) en las ratas medicadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre las embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la persona queda embarazada durante la administración de la misma, el paciente deberá ser informado sobre el posible riesgo que podría experimentar el feto. Bendamustina GP Pharm puede causar daño al feto. Se deberá notificar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y por tres meses posteriores a haber finalizado la terapia con Bendamustina GP Pharm. Los hombres que reciban Bendamustina GP Pharm deberán usar anticonceptivos confiables durante el mismo período. Notificar a los pacientes que den aviso de embarazo en forma inmediata.

Lactancia

No se tiene conocimiento sobre si esta droga es eliminada a través de la leche. Dado que muchas de las drogas son eliminadas a través de la leche y por el poder de las reacciones adversas severas en los lactantes y el tumorigénesis demostrado para la Bendamustina en estudios de animales, Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Bendamustina Gp Pharm

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Bendamustina en pacientes pediátricos.

Ancianos

En estudios de LLC y LNH, no se marcaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de la reacción adversa entre pacientes geriátricos (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes.

Leucemia Linfocítica Crónica

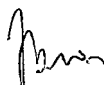
En el ensayo clínico aleatorizado de LLC, 153 pacientes recibieron Bendamustina. El índice de respuesta completa para pacientes menores de 65 años fue de un 70% (n=82) para Bendamustina y un 30% (n=69) para clorambucil. El índice de respuesta completa para pacientes de 65 años o más fue de un 47% (n=71) para Bendamustina y un 22 % (n=79) para clorambucil. En pacientes menores de 65 años, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 19 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil. En pacientes de 65 años o más, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12 meses en el grupo de Bendamustina y de 8 meses en el grupo de clorambucil.


Linfoma no-Hodgkin

La eficacia (tasa de Respuesta Global y Duración de la Respuesta) fue similar en pacientes de menos de 65 años y pacientes \geq de 65 años. Sin tener en cuenta la edad, los 176 pacientes experimentaron como mínimo una reacción adversa.

Insuficiencia Renal

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Bendamustina GP Pharm. Deberá ser utilizada con precaución en pacientes que sufren deficiencia renal leve o moderada. Tampoco no podrá ser utilizada en pacientes con CrCL < 40 ml/min [Ver Farmacología Clínica]


Juan Braver
 Apoderado
 GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
 IF-2021-88389088-APN-DIC/ANMEX38
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

Insuficiencia Hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la deficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bendamustina.

Bendamustina GP Pharm deberá ser utilizada con precaución en pacientes que sufran insuficiencia hepática leve o moderada (AST o ALT 2.5 – 10 X ULN y una bilirrubina total de 1.5 – 3X ULN) o severa (Bilirrubina total >3 X ULN). [Ver *Farmacología Clínica*]

Efecto de género

No se observó ninguna diferencia clínicamente importante entre los géneros en las incidencias totales de las reacciones adversas, tanto en estudios de LLC como LNH.

- **Leucemia linfocítica Crónica**

En el ensayo clínico aleatorizado de LLC, el índice de respuesta global (TRG) para hombres (n=97) y mujeres (n=56) en el grupo Bendamustina fue de un 60% y un 57% respectivamente.

La TRG para hombres (n=90) y mujeres (n=58) en el grupo de clorambucil fue de un 24% y un 28% respectivamente. En este estudio la mediana de supervivencia libre de progresión para los hombres fue de 19 meses en el grupo de tratamiento de Bendamustina y de 6 meses para el grupo de tratamiento de clorambucil. Para las mujeres, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13 meses en el grupo de tratamiento con Bendamustina y de 8 meses en el grupo de tratamiento de clorambucil.

- **Linfoma no Hodgkin**

La farmacocinética de Bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los géneros con respecto a la eficacia (TRG y DR).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Mecanismo de acción**

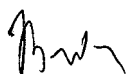
La Bendamustina es un derivado de la meclorotamina bifuncional que contiene un anillo de benzimidazol, similar a la purina. La meclorotamina y sus derivados forman grupos alquilo electrofilicos. Estos grupos forman enlaces covalentes con anillos nucleofílicos, teniendo como resultado reticulaciones del ADN. La unión covalente bifuncional puede llevar a la muerte de las células a través de varios caminos. La Bendamustina se encuentra activa en contra de las células inactivas y las divisorias. No se conoce el mecanismo de acción exacto de la Bendamustina.

FarmacocinéticaAbsorción

Siguiendo una dosis IV única de clorhidrato de Bendamustina vs $C_{m\acute{a}x}$ generalmente ocurre al finalizar la infusión. No se estudió la proporcionalidad de dosis de Bendamustina.

Distribución

In Vitro, la unión de Bendamustina con las proteínas de plasma sanguíneo del ser humano osciló entre el 94 y el 96% y fue independiente de la concentración de 1-50 mcg/ml. La información sugiere que la Bendamustina no desplaza ni será desplazada por drogas con elevada unión a proteínas. Los índices de concentración de plasma en la sangre humana variaron de 0,84 a 0,86 sobre un índice de concentración de 10 a 100 mcg/ml, que indica que la Bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DC-#ANMMA8738
Carlos Donolo
Farmacéutico
Director Técnico
GP Pharm S.A.

rojos del cuerpo humano. En las personas, el volumen medio de distribución (Vd) fue aproximadamente de 25 L.

Metabolismo

La información *In Vitro* muestra que la Bendamustina se metaboliza principalmente a través de la hidrólisis a metabolitos con baja actividad citotóxica. Los estudios *In Vitro* muestran que dos metabolitos menores activos, M3 y M4, se forman principalmente a través de la CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 del compuesto original, respectivamente, sugiriendo que la actividad citotóxica se da principalmente debido a la Bendamustina.

Los estudios *In Vitro* que utilizan microsomas de hígado humano muestran que la Bendamustina no inhibe a los CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ó 3A 4/5. La Bendamustina no induce al metabolismo de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 ó CYP3A 4/5 en cultivos primarios de los hepatocitos humanos.

Eliminación

No se ha realizado ningún estudio de balance de masa en seres humanos. Los estudios de la Bendamustina preclínicos etiquetados mostraron que aproximadamente el 90% de la droga administrada pudo ser recuperada en los excrementos, principalmente en las heces. El aclaramiento de la Bendamustina en seres humanos es aproximadamente de 700 ml/minuto. Luego de una dosis simple de Bendamustina IV de 120 mg/m² durante una hora el t_{1/2} intermedio del compuesto original es aproximadamente de 40 minutos. La eliminación terminal aparente t_{1/2} de M3 y M4 es aproximadamente de 3 horas y 30 minutos respectivamente. No se espera acumulación de plasma para la Bendamustina administrada los Días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

Insuficiencia Renal

En un análisis farmacocinético de Bendamustina de la población en pacientes que reciben 120 mg/m², no se ha detectado ningún efecto significativo de la deficiencia renal (CrCL 40-80 ml/min, N=31) en la farmacocinética de Bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con CrCL < 40 ml/min.

Dado que estos resultados son limitados la Bendamustina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La Bendamustina no debe utilizarse en pacientes con CrCL < 40 ml/min. [*Ver Uso en poblaciones específicas*]

Insuficiencia Hepática

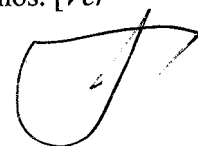
En un análisis farmacocinético de Bendamustina de la población en pacientes que reciben 120 mg/m², no se ha detectado ningún efecto importante de la deficiencia hepática leve (Bilirrubina total ≤ ULN, AST ≥ ULN a 2,5 X ULN y/o ALP ≥ ULN a 5,0 x ULN, N=26) en la farmacocinética de Bendamustina. La Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con deficiencia hepática moderada o severa. Dado que estos resultados son limitados, la Bendamustina deberá ser utilizada con precaución en pacientes con deficiencia hepática moderada (AST o ATL 2,5-10 x ULN y bilirrubina total de 1,5 – 3X ULN) o severa (bilirrubina total > 3 X ULN). [*Ver Uso en poblaciones específicas*]

Efecto de la Edad

La exposición a la Bendamustina (tal como se midió por el AUC y el C_{máx}) ha sido estudiada en pacientes de 31 a 84 años. La farmacocinética de Bendamustina (AUC y C_{máx}) no era muy diferente entre los pacientes menores, mayores o de 65 años. [*Ver uso en poblaciones específicas*]



JUAN BRAVER
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
IF-2021-88389088-APN-DIC#100
GP Pharm S.A.

Efecto del género

La farmacocinética de Bendamustina fue similar en pacientes masculinos y femeninos [Ver Uso en poblaciones específicas]

Efecto de la Raza

No se ha establecido el efecto de la raza sobre la seguridad y/o eficacia de Bendamustina.

Farmacocinética / Farmacodinámica

Sobre la base de unos análisis de información de farmacocinética / farmacodinámica de los pacientes con LNH, se pudo observar una correlación entre las náuseas y la $C_{máx}$ de Bendamustina.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA***Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad***

La Bendamustina fue carcinógena en las ratas. Luego de aplicar inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/días, la dosis analizada más baja) y 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en las ratas AB/jena femeninas. La administración oral de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis analizada) durante cuatro días produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares.

La Bendamustina es un mutágeno y clastógeno. En una prueba de mutación bacterial inversa (prueba de Ames), la Bendamustina aumentó la frecuencia de reversión en la ausencia y presencia de la activación metabólica. La Bendamustina es clastogénica en los linfocitos humanos *in Vitro* y en las médulas óseas *in vivo* de las ratas (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) con 37,5 mg/m², la dosis más baja utilizada.

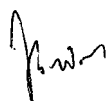
Los pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, particularmente combinados con otras drogas informaron la presencia de espermatogénesis deficiente, azoospermia y aplasia germinal total. En algunos casos, la espermatogénesis puede volver a darse en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir únicamente varios años después de haber terminado la quimioterapia intensiva. Los pacientes deben ser advertidos de los posibles riesgos a su capacidad reproductiva.

MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO***Manejo seguro y eliminación***

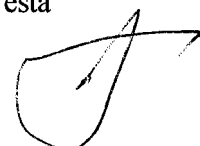
Como en cualquier otro agente antineoplásico potencialmente tóxico, se deberá tener cuidado con el manejo y la preparación de disoluciones preparadas de Bendamustina GP Pharm. Debe utilizarse guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del frasco u otro derrame accidental. Si una solución de Bendamustina GP Pharm toma contacto con las membranas mucosas, enjuague muy bien con agua. Se deberán tener en cuenta los procedimientos para el manejo seguro y la eliminación de drogas para tratar el cáncer.

SOBREDOSIS

La DL₅₀ intravenosa de Bendamustina clorhidrato es de 240 mg/m² en los ratones y en las ratas. Las toxicidades incluyen la sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultades respiratorias. A lo largo de toda la experiencia clínica, la dosis única máxima informada fue de 280 mg/m². Tres de los cuatro pacientes tratados con esta



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
APN DGA # A. N. 18733
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN DGA # A. N. 18733

dosis mostraron cambios de ECG considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días luego de la dosis. Estos cambios incluyeron la prolongación del QT (un paciente), taquicardia sinusal (un paciente), desviación de ondas ST y T (dos pacientes) y un hemibloqueo anterior (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 Bendamustina. El manejo de la sobredosis debe incluir medidas de soporte generales, entre las que se incluyen el control de parámetros hematológicos y el ECG.

“Ante la eventualidad de una sobredosis con Bendamustina GP Pharm, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666-2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIONES

Bendamustina 25 GP Pharm y Bendamustina 100 GP Pharm Inyectable Liofilizado: se presenta en envases conteniendo un frasco-ampolla.

CONSERVACIÓN

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

La solución reconstituida conservar entre 2°C y 8°C, hasta un máximo de 24 horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57191

LABORATORIOS GP PHARM SA

Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Elaboración y acondicionamiento en: Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de revisión última.../.../...



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN/DCA#ANMAT
Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:39 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

**BENDAMUSTINA 25 GP PHARM / BENDAMUSTINA 100 GP PHARM
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg / 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable
Vía Intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento porque contiene información importante para Usted.

- 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 tenga los mismos síntomas que usted, 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.

1. Qué es BENDAMUSTINA GP Pharm Inyectable Liofilizado y para qué se utiliza

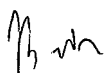
Bendamustina GP Pharm es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de cáncer (es un medicamento citotóxico) Bendamustina GP Pharm se utiliza sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- leucemia linfocítica crónica, si la quimioterapia de combinación con fludarabina no es adecuada para usted.
- linfomas no-Hodgkin, que no han respondido, o han respondido sólo durante un periodo de tiempo corto, tras tratamiento previo con rituximab.
- mieloma múltiple, si para usted no son adecuados tratamientos que contengan talidomida o bortezomib

2.- Qué necesita saber antes de empezar a usar Bendamustina GP Pharm

No use Bendamustina GP Pharm

- si es alérgico a bendamustina Clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- durante la lactancia, si el tratamiento con Bendamustina GP Pharm es necesario, durante la lactancia debe dejar de dar el pecho
- 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



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DCA#ANMAT
Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

- 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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, antes de empezar a usar Bendamustina GP Pharm

- en caso de que se haya reducido la capacidad de su médula ósea para sustituir las células sanguíneas. Debe medirse el número de los glóbulos blancos y de las plaquetas en la sangre antes de empezar el tratamiento con Bendamustina GP Pharm, 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 Bendamustina GP Pharm. Las reacciones en la piel pueden incrementar en intensidad.

- en caso de que aparezcan erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.

- si padece una enfermedad del corazón (p. ej., ataque cardiaco, 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 Bendamustina GP Pharm.

Su médico se asegurará de que está adecuadamente hidratado le dará otros medicamentos para evitar que esto ocurra.

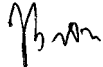
- en caso de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad graves, debe prestar atención a las reacciones a la perfusión tras su primer ciclo de tratamiento.

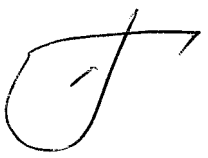
- en cualquier momento durante o después del tratamiento, informe a su médico de inmediato si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, dificultades cognitivas, dificultad para andar o pérdida de visión. Estos síntomas pueden deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede resultar mortal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Uso de Bendamustina GP Pharm con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos adquiridos sin receta.

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


Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
Farmacéutico
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN-DCA#ANM.ET38

Si se utiliza Bendamustina GP Pharm 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 el riesgo de infección tras la vacunación con vacunas de virus vivos (p. ej., vacunación viral)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Bendamustina GP Pharm 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 este 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.

Fertilidad

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

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

Se recomienda a los varones tratados con Bendamustina GP Pharm 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.

Lactancia

Bendamustina GP Pharm no debe administrarse durante la lactancia. Si necesita tratamiento con Bendamustina GP Pharm durante la lactancia, deberá suspenderla.

Consulte a su médico 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 Bendamustina GP Pharm

Utilice este medicamento exactamente como su médico le haya dicho. Hable con su médico si no está segura.

Bendamustina GP Pharm se administra en una vena durante 30 a 60 minutos en diversas dosis, ya sea sola (monoterapia) o combinada con otros medicamentos.


Juan Braver
Apoderado
GP Pharm S.A.


Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN-DGA#ANMAT

No podrá empezar el tratamiento si su cifra de glóbulos blancos (leucocitos) es inferior a determinados niveles.

Su médico le medirá estos valores periódicamente.

Leucemia linfocítica crónica

Bendamustina GP Pharm 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas y hasta 6 veces	

Linfomas no-Hodgkin

Bendamustina GP Pharm 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Este ciclo se repetirá al cabo de 3 semanas y hasta 6 veces	

Mieloma múltiple

Bendamustina GP Pharm 120-150 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla)	Los días 1 y 2
Prednisona 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal (que se calcula con el peso y la talla) por vía intravenosa o por vía oral	Los días 1 a 4
Este ciclo se repetirá al cabo de 4 semanas al menos 3 veces	

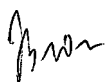
El tratamiento finalizará si la cifra de glóbulos blancos (leucocitos) y/o la de plaquetas es inferior a determinados niveles. Se podrá reanudar el tratamiento cuando la cifra de leucocitos y la de plaquetas hayan aumentado.

Insuficiencia renal o hepática

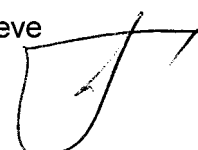
Puede ser necesario ajustar la dosis en función del grado de deterioro del funcionamiento de su hígado (sobre un 30% en caso de deterioro moderado del funcionamiento del hígado). No es necesario un ajuste de dosis en caso de alteración de la función del riñón. Su médico decidirá si es necesario un ajuste de dosis.

Cómo se administra

Bendamustina GP Pharm sólo puede ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento de tumores. Su médico le administrará la dosis exacta de Bendamustina GP Pharm y tomará las precauciones necesarias. Su médico le administrará la solución para perfusión tras su correcta preparación. La solución se administra en una vena como una perfusión breve durante 30 a 60 minutos.



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico

IF-2021-88389088-APN-DGA#ANMAT

Duración del tratamiento

No se definió una duración concreta del tratamiento con Bendamustina GP Pharm. 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 Bendamustina GP Pharm, hable con su médico

Si olvidó usar Bendamustina GP Pharm

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

Si interrumpe el tratamiento con Bendamustina GP Pharm

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bendamustina GP Pharm puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas de las reacciones mencionadas abajo pueden encontrarse después de que su médico le haya realizado unos análisis.

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Frecuentes: **pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas**

Poco frecuentes: **pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas**

Raras: **pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas**

Muy raras: pueden afectar a hasta 1 de cada 10.000 personas

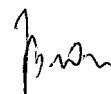
No conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles


En casos muy raros se han observado alteraciones tisulares (debido al daño celular que resulta en la muerte prematura de las células) 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 dolor y problemas de curación de la piel.

El efecto adverso limitante de la dosis de Bendamustina GP Pharm es una alteración de la función de la médula ósea, que suele normalizarse. La supresión de la función de la médula ósea puede dar lugar a bajos niveles de células sanguíneas, que a su vez puede dar lugar a un aumento en el riesgo de infección, anemia o intensificación del riesgo de hemorragia.

Muy frecuentes:

- Reducción de la cifra de glóbulos blancos (defensas en sangre)
- Reducción del pigmento rojo de la sangre (hemoglobina : una proteína de los glóbulos rojos de la sangre que transporta oxígeno por el cuerpo)
- Reducción de la cifra de plaquetas (células sanguíneas incoloras que colaboran en la coagulación de la sangre)
- Infecciones
- Náuseas


Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.


Carlos Donolo
Farmacéutico M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APNDCA/ANMAT

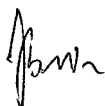
- Vómitos
- Inflamación de las mucosas
- Aumento de la concentración sanguínea de creatinina (un producto químico de desecho producido por sus músculos)
- Aumento de la concentración sanguínea de urea (un producto químico de desecho)
- Fiebre
- Fatiga
- Dolor de cabeza

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)
- Concentración anormalmente baja de neutrófilos (un tipo de célula blanca sanguínea) en sangre que resulta en un aumento de la sensibilidad a infecciones (neutropenia)
- Reacciones de hipersensibilidad, como inflamación alérgica de la piel (dermatitis) o urticaria
- Elevación de las enzimas hepáticas AST/ALT que pueden indicar inflamación o daño en las células del hígado
- Aumento de la enzima fosfatasa alcalina (una enzima fabricada principalmente en el hígado y los huesos)
- Aumento del pigmento de la bilis (una sustancia generada durante la normal degradación de las células rojas de la sangre)
- Bajada del nivel de potasio sanguíneo (un nutriente que es necesario para el funcionamiento de células nerviosas y musculares, incluyendo las del corazón)
- 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
- Mareo
- Erupción con picor (urticaria)

Poco frecuentes:

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



JUAN BRAVER
Apoderado
GP-Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DC-A#ANNMAY18
Farmacéutico ANMAY18
Carlos Donolo
Director Técnico
GP Pharm S.A.

líquido en el espacio pericárdico)

- Producción ineficaz de todas las células de la sangre (el material esponjoso dentro de sus huesos donde se fabrican las células sanguíneas)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor torácico (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca

Raras:

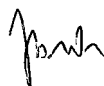
- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones alérgicas y de hipersensibilidad graves (reacciones anafilácticas)
- Signos similares a las reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de voz (afonía)
- Insuficiencia circulatoria aguda (fallo en la circulación sanguínea principalmente de origen cardíaco con fallo para mantener el aporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y eliminación de toxinas)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picor (prurito)
- Erupción cutánea (exantema maculoso)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Reducción en la función de la médula ósea que puede hacerle sentir mal o aparecer en sus análisis de sangre

Muy raras:

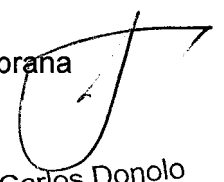
- Inflamación atípica primaria de los pulmones (neumonía)
- Destrucción de glóbulos rojos de la sangre
- Rápido descenso de la presión arterial, en ocasiones con reacciones o erupciones cutáneas (shock anafiláctico)
- Alteración del sentido del gusto
- Alteración de la sensibilidad (parestesias)
- Malestar y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Síndrome anticolinérgico (inhibición de la acción fisiológica de la acetilcolina, especialmente como neurotransmisor)
- Trastornos neurológicos (enfermedades del cerebro, la médula espinal y los nervios que los conectan)
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- 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

No conocidas:

- Fallo en el riñón
- Fallo en el hígado
- Ritmo cardíaco irregular y normalmente rápido (fibrilación atrial)
- Erupción o ampollas rojas o liláceas y dolorosas esparcidas en la membrana



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN-DC-ANMAT

mucosa (p.ej. boca o labios), en particular si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p. ej. bronquitis) y/o fiebre.

- Pneumonitis
- Sangrado desde los pulmones

Ha habido comunicaciones de tumores (síndromes mielodisplásicos, LMA, carcinoma bronquial) después del tratamiento con bendamustina. No se pudo determinar una clara relación con bendamustina.

Contacte con su médico o busque atención médica inmediatamente si sufre alguno de los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida):

Erupciones de la piel graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Éstos pueden aparecer como máculas o manchas circulares rojizas parecidas a una diana a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ser precedidos por fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe.

Erupción diseminada, alta temperatura corporal, ganglios linfáticos agrandados y otras alteraciones en los órganos (Reacción al Medicamento asociada a Eosinofilia y Síntomas Sistémicos que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no incluido en este prospecto, por favor informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la A.N.M.A.T. o llamar a ANMAT responde 0800-333-

5. Conservación de Bendamustina GP Pharm

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Si usa más BENDAMUSTINA del que debiera

Si cree que puede haber recibido demasiado **BENDAMUSTINA** o en caso de ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, vaya al hospital más cercano o llame al Servicio de Información Toxicológica, Hágalo incluso cuando no observe molestias o signos de intoxicación. Lleve el envase de **BENDAMUSTINA** si acude al médico o al hospital.

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

Atención especializada para niños (en caso de ingestión accidental):

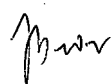
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 C.A.B.A. (011)-4-962-2247 ó (011) 4-962-6666

Atención especializada para adultos:

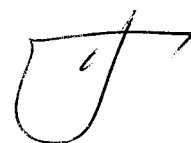
Hospital Fernández, Cerviño 3356 C.A.B.A. (011)4-801-5555

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Olvido de dosis:



Juan Braver
Apoderado
GP-Pharm S.A.



Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN-DCA#ANMAT

Si se olvida de su tratamiento programado, comuníquese con su médico tan pronto como sea posible para programar su próximo tratamiento.

MODO DE CONSERVACIÓN

Dado que generalmente Bendamustina se suele administrar en el hospital, se almacenará de forma correcta y segura por el personal del mismo. Si usted necesita conocer las condiciones de almacenamiento, se indican a continuación:

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Bendamustina después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en el envase original, a una temperatura ambiente (inferior a 30°C) en su envase original.
- Una vez diluida la solución inyectable según las instrucciones que se indican a continuación, con una inyección de Cloruro de Sodio ya sea de 0,9% o de 0,45%/ Dextrosa 2,5%, la mezcla final se mantendrá estable durante unas 24 horas si se guarda en un lugar refrigerado (2-8°C) o durante unas 3 horas si se guarda a temperatura y a luz ambiente (15-30°C). tiene que ser empleada como máximo a las 8 horas si se conserva a 25°C Dado que no posee conservantes en su formulación, las soluciones deben ser desechadas 8 hs después de su reconstitución. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo eliminar los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. RECORDATORIO

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

"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"

7. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Bendamustina inyectable liofilizado

- El principio activo es Bendamustina.
- El otro componente es Manitol para preparaciones inyectables.

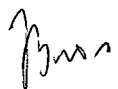
Bendamustina GP Pharm 25 y 100 mg, inyectable liofilizado, se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento señalada en su envase.


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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS GP PHARM SA



JUAN BRAVER
Apoderado
GP-Pharm S.A.



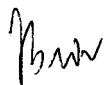
Carlos Donolo
Farmacéutico, M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

IF-2021-88389088-APN-DCA#ANMAT

009116

Panamá 2121 - Martínez – Pdo. de San Isidro- Pcia de Bs As-CP B1640 DKC
Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.
Elaboración y acondicionamiento en: Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez,
Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de revisión última.../.../...



Juan Braver
Apoderado
GP Pharm S.A.



IF-2021-88389088-APN-DGA#ANMAT
Carlos Donolo
Farmacéutico - M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-88052660 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.24 08:35:22 -03:00