



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-77950842-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-77950842-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Laboratorio RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg; aprobada por Certificado N° 57.299.

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 Laboratorio RICHMOND S.A.C.I.F. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada BEMUX / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2021-86222676-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-86222561-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-86222438-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-86222311-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-86221677-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-86221791-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.299, 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-2021-77950842-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.10.13 15:17:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.13 15:17:05 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa

Cada frasco ampolla contiene:
Bendamustina Clorhidrato.....25 mg
Manitol.....125 mg

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Todos los frasco ampolla son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



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-2021-77950842 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: 2021.09.14 09:31:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:34 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato.....100 mg
Manitol.....500 mg

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Todos los frasco ampolla son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



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-2021-77950842 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: 2021.09.14 09:31:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:23 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

**BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125,0 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Bemux® se administra por vía intravenosa.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACIÓN**

CERTIFICADO N° 57.299

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**



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-2021-77950842 ROT SEC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:13 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500,0 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Bemux® se administra por vía intravenosa.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACIÓN
CERTIFICADO N° 57.299**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**



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-2021-77950842 ROT SEC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:31:02 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg y 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125,0 mg

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

Código ATC: L01AA09

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

Bemux® está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. La eficacia relativa a terapias de primera línea que no sean clorambucilo, no han sido establecidas.

Linfoma no Hodgkin (LNH)

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

Mieloma múltiple

Bendamustina está indicada en los casos en que las terapias conteniendo talidomida o bortezomib no sean apropiadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

FARMACODINÁMICA

En base al análisis farmacocinético / farmacodinámico de los datos de los pacientes adultos con LNH, las náuseas aumentan con el incremento de $C_{m\acute{a}x}$ de bendamustina.

Electrofisiología cardíaca:

El efecto de bendamustina en el intervalo QTc se evaluó en 53 pacientes con linfoma de células NHL indolente y linfoma de células del manto en el día 1 del ciclo 1, después de la infusión intravenosa de rituximab de 375 mg / m^2 y seguido de una infusión intravenosa de bendamustina de 90 mg / m^2 / día durante 30 minutos. No se detectaron medias de cambios mayores a 20 milisegundos hasta una hora después de la infusión. El potencial de efectos retardados sobre el intervalo QT después de una hora no fue evaluado.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de una dosis única IV de clorhidrato de bendamustina, la $C_{m\acute{a}x}$ típicamente se produjo 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 del suero humano oscila entre el 94% y 96%, y es independiente de la concentración de 1-50 µg/mL. No es probable que bendamustina desplace o sea desplazada por drogas que presentan un nivel alto de unión a proteínas. La relación de concentración de sangre a plasma en la sangre humana osciló entre 0,84 a 0,86 sobre un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL, indicando que la bendamustina se distribuye libremente en los glóbulos rojos.

En un estudio de balance de masas, los niveles de radiactividad en plasma se mantuvieron durante un mayor período de tiempo que las concentraciones plasmáticas de bendamustina, gamma-hidroxibendamustina (M3), y N-desmetilbendamustina (M4). Esto sugiere que hay materiales derivados de bendamustina (detectados a través del marcador radiactivo), que se eliminan rápidamente y tienen una vida media más larga que bendamustina y sus metabolitos activos.

La media del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de bendamustina fue de aproximadamente 20 a 25 L. La media del volumen de distribución en estado estacionario de la radiactividad total fue de aproximadamente 50 L, lo que indica que ni bendamustina ni la radiactividad total son ampliamente distribuidos en los tejidos.

Metabolismo

La información publicada sobre estudios *in vitro* indica que la bendamustina se metaboliza principalmente vía hidrólisis oxidativas y conjugativas a metabolitos con baja actividad citotóxica, monohidroxi (HP1) y dihidroxi (HP2) bendamustina. Dos metabolitos activos menores, M3 y M4, se forman principalmente vía CYP1A2. Sin embargo, las concentraciones de estos metabolitos en plasma son 1/10 y 1/100 en relación con el compuesto original, respectivamente, sugiriendo que la actividad citotóxica se debe principalmente a bendamustina.

Eliminación

La recuperación media de la radioactividad total en pacientes con cáncer después de una infusión IV de [^{14}C] clorhidrato de bendamustina fue de aproximadamente 76% de la dosis. Aproximadamente el 50% de la dosis se recuperó en la orina y aproximadamente el 25% de la dosis se recuperó en las heces.

La excreción urinaria fue confirmada como una vía relativamente menor de eliminación de bendamustina, con aproximadamente 3,3% de la dosis recuperada en la orina como droga inalterada. Menos del 1% de la dosis se recuperó en la orina como M3 y M4, y menos del 5% de la dosis se recuperó en la orina como HP2.

El aclaramiento de bendamustina en humanos es aproximadamente 700 mL/min. Luego de una dosis simple de bendamustina intravenosa de 120 mg/m² durante 1 hora, la vida media del compuesto original es aproximadamente 40 min. La vida media de eliminación terminal de M3 y M4 es aproximadamente 3 horas y 30 minutos respectivamente. Se espera poca o ninguna acumulación de bendamustina en plasma, administrada en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días.

El aclaramiento de bendamustina en humanos es de aproximadamente 700 ml / min.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales evaluando el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de bendamustina. El clorhidrato de bendamustina no debe ser utilizado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL / min.

Insuficiencia hepática

No hubo efectos significativos de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤LSN, AST ≥LSN a 2,5x LSN, y/o ALP ≥LSN a 5,0 x LSN, N=26) sobre la farmacocinética de bendamustina en pacientes que recibieron 120 mg/m². Bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Bendamustina no debe ser usada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT 2.5-10x LSN y bilirrubina total 1.5-3x LSN) o severa (bilirrubina total > 3x LSN).

Efecto de la edad

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

Efecto de género

La farmacocinética de bendamustina fueron similares en los pacientes masculinos y femeninos.

Efecto de la raza

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

- **Dosificación para LLC**

Dosificación recomendada:

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

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

En caso de toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 2 o mayor, de relevancia clínica, debe retrasarse la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad no hematológica sea de grado 1 o menor y/o el recuento sanguíneo haya mejorado (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9$ /L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ /L), se puede reiniciar con bendamustina a criterio del médico responsable. Además, puede justificarse una reducción de la dosis.

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

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

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

- **Dosificación para LNH**

Dosificación recomendada:

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

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

En caso de toxicidad hematológica grado 4 o no hematológica grado 2 o mayor, de relevancia clínica, debe retrasarse la administración de bendamustina. Una vez que la toxicidad hematológica se recuperó hasta grado 1 o menor, y el recuento sanguíneo haya mejorado (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9$ /L, plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ /L), se puede reiniciar con bendamustina a criterio del médico responsable. Además, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

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

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

- **Mieloma múltiple**

Dosificación recomendada:

La dosis recomendada es de 120 a 150 mg/m² administrados por vía intravenosa en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días, repetido al menos 3 veces.

Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso) vía oral o inyectable en los días 1 a 4.

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son bajos. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos hayan subido.

Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa

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

- Vial de BEMUX® 25 mg: Añadir 10 ml de agua estéril para inyección.
- Vial de BEMUX® 100 mg: Añadir 40 ml de agua estéril para inyección.

Agitar bien para lograr una solución clara e incolora a amarillo pálido con una concentración de bendamustina clorhidrato de 2,5 mg/mL. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 5 minutos. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Si se observan partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

Retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basada en una concentración de 2,5 mg/mL) y transferir inmediatamente a una bolsa de infusión de 500 mL de 0,9% de Cloruro de Sodio. Luego de transferirla, mezclar los componentes de la bolsa de infusión.

Use agua estéril para inyección, para la reconstitución y luego 0,9% cloruro de sodio inyectable para la dilución. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.

Inspeccione visualmente la jeringa llena y la bolsa de infusión preparada para garantizar la ausencia de partículas visibles antes de la administración. La mezcla debe ser una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

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

Estabilidad

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

Manejo seguro y disposición final

BEMUX® es una droga citotóxica. Se deberán seguir los procedimientos especiales de manejo y disposición final aplicables. Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones preparadas a partir de bendamustina.

Se recomienda el uso de guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de bendamustina toma contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si bendamustina toma contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

CONTRAINDICACIONES

BEMUX® está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad (Ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) al clorhidrato de bendamustina o manitol.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

Bendamustina causó mielosupresión severa (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en dos estudios NHL. Tres pacientes (2%) murieron a causa de reacciones adversas relacionadas con mielosupresión; uno por sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3, y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberá monitorear frecuentemente los recuentos sanguíneos completos, incluyendo leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos. En los estudios clínicos publicados se observaron nadirs hematológicos principalmente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos y / o reducciones de dosis si la recuperación de los valores recomendados no se ha producido para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del próximo ciclo de terapia, el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a $1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a $75 \times 10^9/L$.

Infecciones

Se ha reportado infección, incluyendo neumonía, sepsis, shock séptico, hepatitis y muerte en pacientes adultos y pediátricos en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mielosupresión bajo tratamiento con bendamustina son más susceptibles a infecciones. Se les recomienda a estos pacientes contactarse con un médico si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con bendamustina están en riesgo de reactivación de infecciones incluyendo (pero no limitado a) la hepatitis B, citomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, y el herpes zóster. Los pacientes deben someterse a las medidas adecuadas (incluida la vigilancia clínica y de laboratorio, profilaxis y tratamiento) para la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos casos mortales, después del tratamiento con bendamustina, principalmente en combinación con rituximab u obinutuzumab.

Considere la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoran.

Si se sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva, suspenda el tratamiento con Bendamustina y realice las evaluaciones de diagnóstico adecuadas.

Considere la interrupción o reducción de cualquier quimioterapia o terapia inmunosupresora concomitante en pacientes que desarrollen PML.

Reacciones a la infusión y anafilaxias

Las reacciones a la infusión de clorhidrato de bendamustina suelen ocurrir comúnmente en estudios clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción. En muy pocas ocasiones se han manifestado reacciones anafilácticas y anafilactoides severas, particularmente durante el segundo y los siguientes ciclos de terapia. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y discontinuar la terapia en caso de reacciones severas.

Se debe consultar a los pacientes por síntomas que indiquen reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas de grado 3 o mayor no volvieron a ser sometidos a la terapia. En los ciclos posteriores deben considerarse medidas para prevenir reacciones severas, incluyendo antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides, en pacientes que hayan experimentado reacciones a la infusión grado 1 o 2 previamente.

Se debe suspender bendamustina para los pacientes con reacciones a la infusión de grado 4. Considere la posibilidad de interrupción en casos de reacciones a la infusión de grado 3, considerando beneficios, riesgos y cuidados de apoyo.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha reportado síndrome de lisis tumoral asociado al tratamiento con bendamustina. El inicio tiende a ser dentro del primer ciclo de tratamiento y, sin intervención, puede llevar a insuficiencia renal aguda y muerte. Entre las medidas preventivas se incluye hidratación vigorosa, monitoreo cuidadoso de los parámetros sanguíneos, especialmente de los niveles de potasio y ácido úrico.

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

Reacciones cutáneas

Se han reportado casos serios, algunos fatales, de reacciones cutáneas con el tratamiento con bendamustina en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, incluyendo reacciones cutáneas tóxicas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos), exantema bulloso, y erupción. Los eventos ocurrieron cuando bendamustina fue administrada en monoterapia y en combinación con otros agentes anticancerígenos o alopurinol.

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

Hepatotoxicidad

Se han observado casos serios e incluso fatales de insuficiencia hepática aguda en bendamustina. La terapia de combinación, la progresión de la enfermedad o la reactivación de la hepatitis B fueron factores desconcertantes en algunos pacientes.

La mayoría de los casos fueron reportados dentro de los primeros tres meses de comenzada la terapia. Se deberá monitorear con ensayos de laboratorio la función hepática previo a y durante la terapia con bendamustina.

Otras neoplasias malignas

Hay reportes de enfermedades malignas y premalignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con bendamustina, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial y cáncer de piel no melanoma, incluido el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de neoplasias malignas secundarias. Realice evaluaciones dermatológicas durante y después del tratamiento con Bendamustina.

Extravasación

Hay reportes postmarketing de extravasaciones de bendamustina que resultaron en hospitalización debido a eritemas, marcada hinchazón, y dolor. Se deberán tomar precauciones para evitar la extravasación, asegurar un buen acceso venoso antes de iniciar la infusión e incluir monitoreo del sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección, y necrosis durante o después de la administración de BEMUX®.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios de reproducción animal y el mecanismo de acción del fármaco, bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Las dosis intraperitoneales individuales de bendamustina (que se aproximaban a la dosis máxima recomendada en humanos según el área de superficie corporal) a ratas y ratones preñadas durante la organogénesis causaron efectos adversos en el desarrollo, incluido un aumento de reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso corporal fetal.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas y en edad fértil del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su médico sobre el conocimiento o la sospecha de embarazo. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Bendamustina y durante al menos 6 meses después de la dosis final. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Bendamustina y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

Inhibidores de CYP1A2

La coadministración de Bendamustina con inhibidores de CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y puede resultar en una mayor incidencia de reacciones adversas con Bendamustina. Considere terapias alternativas a los inhibidores de CYP1A2 durante el tratamiento con Bendamustina.

Inductores CYP1A2

La coadministración de Bendamustina con inductores de CYP1A2 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y puede resultar en una disminución de la eficacia de Bendamustina. Considere terapias alternativas a los inductores de CYP1A2 durante el tratamiento con Bendamustina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La bendamustina fue carcinogénica en ratones. Después de inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg / m² / día (la dosis más baja probada, aproximadamente 0,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]) y 75 mg / m² / día (aproximadamente 0,6 veces la DMRH) durante 4 días, se produjeron sarcomas peritoneales en ratones hembras AB / Jena. La administración oral a 187,5 mg / m² / día (la única dosis probada, aproximadamente 1,6 veces la DMRH) durante 4 días indujo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares. La bendamustina es un mutágeno y un clastógeno. En un ensayo de mutación inversa bacteriana (ensayo de Ames), se demostró que la bendamustina aumenta la frecuencia revertiente en ausencia y presencia de activación metabólica. Bendamustina fue clastogénica en linfocitos humanos *in vitro* y en células de médula ósea de rata *in vivo* (aumento de eritrocitos policromáticos micronucleados) desde 37,5 mg / m² (la dosis más baja probada, aproximadamente 0,3 veces la DMRH).

Bendamustina indujo anomalías morfológicas en los espermatozoides de ratones. Después de la inyección de 120 mg / m² de bendamustina en la vena de la cola o un control de solución salina los días 1 y 2 durante un total de 3 semanas, el número de espermatozoides con anomalías morfológicas fue un 16% mayor en el grupo tratado con bendamustina en comparación con el grupo de control de solución salina.

Empleo en embarazo

Resumen de riesgos

En estudios de reproducción animal, la administración intraperitoneal de bendamustina a ratas y ratones preñadas durante la organogénesis a dosis de 0,6 a 1,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) resultó en mortalidad embrionofetal y / o infantil, anomalías estructurales y alteraciones de la crecimiento. No hay datos disponibles sobre el uso de bendamustina en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos.

Datos

Datos en animales

Dosis intraperitoneales simples de bendamustina desde 210 mg/m² (aproximadamente 1,8 veces la DMRH) administradas en ratones durante la organogénesis, causaron un aumento de resorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales (exencefalia, paladar hendido, costillas accesorias y deformidades de la columna vertebral) y disminución del peso corporal de los fetos.

Esta dosis no pareció ser tóxica para la madre y no se evaluaron dosis menores. El dosaje intraperitoneal a repetición en ratones en los días de gestación 7-11 resultó en un incremento en las reabsorciones desde 75 mg/m² (aproximadamente 0,6 veces la DMRH) y un incremento en las anomalías desde 112,5 mg/m² (aproximadamente 0,9 veces la DMRH) similar a lo observado con la dosis intraperitoneal simple.

Dosis simples de bendamustina de 120 mg/m² (aproximadamente la DMRH) en ratas administradas en los días de gestación 4,7,9,11, o 13 causaron letalidad embrionaria o fetal, como se indica por el aumento en las reabsorciones y una disminución en los fetos vivos. En ratas se observó un aumento significativo en las malformaciones externas (efectos en la cola, cabeza, hernia de órganos externos - exófalos también conocido como onfalocele) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia).

Empleo en lactancia

Se desconoce si bendamustina o sus metabolitos se excreta en la leche materna (leche humana o animal), los efectos en el niño amamantado o los efectos en la producción de leche. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes y a la tumorigenicidad de bendamustina, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Bendamustina y durante al menos 1 semana después de la última dosis, o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Test de embarazo

Se recomiendan realizar un test de embarazo a mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Bendamustina.

Anticoncepción

Mujeres

Bendamustina puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Aconseje a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Bendamustina y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Según los hallazgos de genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas femeninas en edad reproductiva, que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Bendamustina y durante al menos 3 meses después de la dosis final.

Infertilidad

Hombres

Según los resultados de los estudios clínicos, Bendamustina puede afectar la fertilidad masculina. Se ha informado de alteraciones de la espermatogénesis, azoospermia y aplasia germinal total en pacientes masculinos tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos.

En algunos casos, la espermatogénesis puede regresar en pacientes en remisión, pero esto puede ocurrir solo varios años después de que se haya suspendido la quimioterapia intensiva. Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial sobre su capacidad reproductiva.

Según los resultados de los estudios en animales, Bendamustina puede afectar la fertilidad masculina debido a un aumento de espermatozoides morfológicamente anormales. No se han estudiado los efectos a largo plazo de Bendamustina sobre la fertilidad masculina, incluida la reversibilidad de los efectos adversos.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

La seguridad, farmacocinética y eficacia se evaluaron en un único estudio en pacientes de 1 a 19 años con leucemia aguda recidivante o refractaria, incluidos 27 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y 16 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA).

Bendamustina se administró como una infusión intravenosa durante 60 minutos, los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días. No hubo respuesta al tratamiento en ningún paciente en la Fase 2 del estudio a una dosis de 120 mg / m².

Sin embargo, 2 pacientes con LLA lograron remisión completa a una dosis de 90 mg / m² en la Fase 1 del estudio. El perfil de seguridad en estos pacientes fue consistente con el observado en adultos y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

La farmacocinética de bendamustina en 43 pacientes, de 1 a 19 años (mediana de edad de 10 años) estuvo dentro del rango de valores previamente observados en adultos que recibieron la misma dosis en función del área de superficie corporal.

Empleo en ancianos

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

La eficacia fue menor en los pacientes de 65 años o más con CLL que recibieron Bendamustina según una tasa de respuesta general del 47% para los pacientes de 65 años o más y del 70% para los pacientes más jóvenes. La supervivencia libre de progresión también fue más prolongada en los pacientes más jóvenes con CLL que recibieron Bendamustina (19 meses frente a 12 meses).

No se observaron diferencias generales en la eficacia en pacientes con linfoma no Hodgkin entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Empleo en insuficiencia renal

No se han realizado estudios que evalúen el impacto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de bendamustina. No debe usarse en pacientes con $Cl_{Cr} < 30$ mL/min.

Empleo en insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal que evalúe el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bendamustina. BEMUX® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST 2,5-10x LSN y bilirrubina total 1,5-3x LSN) o severa (bilirrubina total $> 3x$ LSN).

Efecto del género

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

Repercusiones sobre la capacidad para manejar y operar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se han asociado con Bendamustina en ensayos clínicos, y se informan con mayor detalle en la sección advertencias.

- Mielosupresión
- Infecciones
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Reacciones a la infusión y anafilaxias
- Síndrome de lisis tumoral
- Reacciones cutáneas
- Hepatotoxicidad
- Otras neoplasias malignas
- Extravasación

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparados a las frecuencias en ensayos clínicos de otras drogas y puede no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a bendamustina en 153 pacientes con leucemia linfocítica crónica estudiados en un ensayo clínico activamente controlado y aleatorizado. La población era de 45-77 años, 63% hombres, 100% caucásicos, y nunca fueron expuestos a tratamiento. Todos los pacientes comenzaron el estudio a dosis de 100 mg/m² intravenoso por 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas fueron reportadas según NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo tratado con bendamustina ocurrieron a una frecuencia mayor a 15% fueron fiebre (24%), náuseas (20%), y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas vistas frecuentemente en uno o más estudios incluyó astenia, fatiga, malestar general y debilidad; sequedad de boca, somnolencia, tos, constipación, dolor de cabeza, inflamación de mucosas y estomatitis.

Se ha reportado en 4 pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con bendamustina, empeoramiento de la hipertensión, pero no así en los pacientes tratados con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas fueron descritas como crisis hipertensivas y fueron manejadas con medicación oral y resultas.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a discontinuar el tratamiento en pacientes que recibieron bendamustina fueron hipersensibilidad (2%) y fiebre (1%).

La tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes en el estudio clínico, sin importar atribución, reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 1 – Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en el estudio clínico en al menos 5% de los pacientes

Clasificación según sistema u órgano	Número 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 1 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 y del sitio de administración				
Fiebre	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 inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones y parasitosis				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
Laboratorio				
Pérdida de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

En la tabla 2 se describen los valores hematológicos grados 3 y 4 de acuerdo a grupo de tratamiento. 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 al 6% de los pacientes que recibieron clorambucilo.

Tabla 2 – Incidencia de anomalías de laboratorio hematológicas en pacientes que recibieron bendamustina o clorobutanol

Anormalidad de laboratorio	Bendamustina (N=150)		Clorambucilo (N=141)	
	Todos los grados (n%)	Grado 3/4 (n%)	Todos los grados (n%)	Grado 3/4 (n%)
Descenso de hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Descenso de plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Descenso de leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Descenso de linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Descenso de neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo, 34% de los pacientes experimentaron aumentos en sus valores de bilirrubina, algunos sin elevaciones significativas de AST y ALT. En el 3% de los pacientes ocurrió elevación de bilirrubina de grado 3 o 4. Los incrementos en AST o ALT de grado 3 o 4 se limitaron al 1% y 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con bendamustina pueden también presentar cambios en sus niveles de creatinina. De detectarse anomalías, el monitoreo de estos parámetros deberá continuarse para asegurarse que no ocurra un deterioro mayor.

Linfoma No Hodgkin

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a bendamustina en 176 pacientes con linfoma No-Hodgkin de células B indolente tratados en dos estudios de un solo brazo. La población tenía entre 31 - 84 años de edad, 60% eran hombres, 40% mujeres. La distribución racial fue 89% caucásicos, 7% negros, 3% hispanos, 1% otros y <1% asiáticos. Estos pacientes recibieron bendamustina a una dosis de 120 mg/m² intravenosa en los días 1 y 2 por hasta ocho ciclos de 21 días.

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 5% de los pacientes, sin importar la severidad, se muestran en la tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y fiebre (34%). Las reacciones adversas no hematológicas grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipocalcemia y deshidratación, cada una reportada en 5% de los pacientes.

Tabla 3 – Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en al menos 5% de los pacientes tratados con bendamustina según clasificación sistema – órgano (N=176)

Clasificación según sistema u órgano	Número de pacientes* (n%)	
	Bendamustina (n=153)	
	Todos los grados	Grado 3/4
Número total de pacientes con al menos 1 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)
Constipación	51 (29)	1 (<1)
Estomatitis	27 (15)	1 (<1)
Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad bucal	15 (9)	1 (<1)
Dolor de abdomen superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Fiebre	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 cateterización	8 (5)	0
Infecciones y parasitosis		
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

Laboratorio		
Pérdida de peso	31 (18)	3 (2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Falta de apetito	22 (13)	1 (<1)
Hipocalcemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor de extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36 (21)	0
Mareos	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)
Sibilancias	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	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)

*Los pacientes pueden haber reportado más de una reacción adversa.
Nota: los pacientes fueron contados una única vez en cada categoría.

Las toxicidades hematológicas, basadas en valores de laboratorio y grado CTC, en los pacientes tratados en ambos estudios de un solo brazo se presentan combinados en la tabla 4. Los valores de laboratorio clínicamente relevantes que fueran nuevos o que hubieran empeorado y ocurrieron en >1% de los pacientes en grados 3 o 4, en los pacientes tratados fueron hiperglucemia (3%), elevación de creatinina (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4 – Incidencia de anomalías de laboratorio en pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron bendamustina

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grado 3/4
Descenso de linfocitos	99	94
Descenso de leucocitos	94	56
Descenso de hemoglobina	88	11
Descenso de neutrófilos	86	60
Descenso de plaquetas	86	25

En ambos estudios, las reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, fueron reportadas en 37% de los pacientes que recibieron bendamustina. Las reacciones adversas más comunes con incidencia $\geq 5\%$ fueron neutropenia febril y neumonía. Otras reacciones adversas serias reportadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia poscomercialización fueron insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar, y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas severas relacionadas con las drogas reportadas en ensayos clínicos incluyen mielosupresión, infección, neumonía, síndrome de lisis tumoral y reacciones en el sitio de infusión. Las reacciones adversas que ocurren menos frecuentemente pero posiblemente relacionadas al tratamiento con bendamustina son hemólisis, disgeusia/alteraciones del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zóster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea.

Experiencia Poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de bendamustina. Debido a que estas reacciones fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia

Trastornos cardiovasculares: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de infusión (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón)

Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia

Infecciones e infestaciones: neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, cáncer de piel no melanoma.

SOBREDOSIFICACION

La DL 50 intravenosa de bendamustina clorhidrato es 240 mg/m² en el ratón y la rata. Las toxicidades incluyen sedación, temblor, ataxia, convulsiones y dificultades respiratorias.

La dosis máxima recibida que se reportó fue 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios considerados limitantes de la dosis a los 7 y 21 días luego de la dosis. Estos cambios incluyeron prolongaciones del QT, taquicardia sinusal, desviaciones de ST y T y bloqueo fascicular anterior izquierdo. Las enzimas cardíacas y las fracciones de inyección permanecieron normales en todos los pacientes.

No se conoce un antídoto específico para BEMUX®. El manejo de la sobredosificación debe incluir medidas de soporte general, incluyendo monitoreo de parámetros hematológicos y ECGs.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.

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

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

Bemux® 25 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

Bemux® 100 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACIÓN
CERTIFICADO N° 57299**

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

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

Fecha de última revisión:....





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-2021-77950842 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.14 09:29:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:29:59 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BEMUX®
BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg - 100 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Bendamustina clorhidrato 25 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	25,0 mg
Manitol	125 mg

Bendamustina clorhidrato 100 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Bendamustina Clorhidrato	100,0 mg
Manitol	500 mg

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

Sírvase leer esta información antes de comenzar a usar Bemux®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Bemux® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

1. ¿QUÉ ES BEMUX® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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

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

- Leucemia linfocítica crónica en los casos en que la quimioterapia combinada con fludarabina no sea apropiada para usted.
- Linfoma no Hodgkin, para pacientes que no respondieron o solo lo hicieron brevemente al tratamiento con rituximab.
- Mieloma múltiple, en los casos en que las terapias conteniendo talidomida o bortezomib no sean apropiadas.

2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR BEMUX® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar Bemux®?

No use Bemux®:

- Si es hipersensible (alérgico) a bendamustina clorhidrato o cualquiera de los ingredientes de Bemux®.
- Si está amamantando, de ser necesario el tratamiento con Bemux® durante la lactancia, ésta deberá discontinuarse.
- Si tiene insuficiencia hepática severa (daño a las células funcionales del hígado)
- Si tiene coloración amarillenta en la piel o el blanco de los ojos causado por problemas hepáticos o de la sangre (ictericia).
- Si tiene gravemente alterado el funcionamiento de la médula ósea (depresión de la médula ósea) e importantes cambios en el número de glóbulos blancos y plaquetas en sangre.
- Si ha tenido operaciones quirúrgicas importantes en menos de 30 días, antes de iniciar el tratamiento.
- Si tiene alguna infección, especialmente una acompañada por una reducción de los glóbulos blancos (leucopenia).
- En combinación con vacunas contra la fiebre amarilla.

Tenga especial cuidado con Bemux®:

- en caso de reducción en la capacidad de la médula ósea para reemplazar células sanguíneas. Debe realizarse un chequeo del número de glóbulos blanco y plaquetas antes de empezar el tratamiento con Bemux®, antes de cada ciclo subsiguiente y en los intervalos entre los ciclos de tratamiento.
- en caso de infecciones. Contacte a su médico si tiene signos de infección incluyendo fiebre o síntomas pulmonares.

- En cualquier momento durante o después de su tratamiento, informe a su médico inmediatamente si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, dificultad para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la vista; esto puede deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede ser fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva).
- en caso de reacciones en la piel durante el tratamiento con bendamustina. Estas reacciones pueden aumentar en severidad.
- Comuníquese con su médico si nota algún cambio sospechoso en la piel porque puede haber un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer de piel (cáncer de piel no melanoma) con el uso de este medicamento.
- en caso de erupción enrojecida dolorosa o violácea que se disemina y ampollas y/u otras lesiones que comiencen a aparecer en las membranas mucosas (ej.: boca y labios), en especial si ha tenido previamente sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (ej.: bronquitis) y/o fiebre.
- en caso de enfermedades cardíacas existentes (ej.: ataque cardíaco, dolor de pecho, perturbación severa del ritmo cardíaco).
- en caso de que advierta algún dolor en un costado, sangre en la orina o una reducción en la cantidad de orina. Cuando su enfermedad es muy grave, su cuerpo puede no ser capaz de eliminar todos los productos de desecho de las células cancerígenas muertas. Esto se conoce como síndrome de lisis tumoral y puede causar insuficiencia renal y problemas cardíacos dentro de las 48 horas de la primera dosis de bendamustina. Su médico será consciente de ello, puede asegurarse de que esté adecuadamente hidratado y darle otros medicamentos que ayuden a prevenirlo.
- en caso de reacciones de hipersensibilidad o alergia severa. Debe prestar atención a las reacciones a la infusión luego del primer ciclo de terapia.

¿Puedo usar Bemux® con otros medicamentos?

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

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

Si Bemux® es utilizado en combinación con medicamentos que afectan su respuesta inmune, este efecto puede verse intensificado.

Los medicamentos citostáticos pueden disminuir la efectividad de las vacunas de virus vivos. Además, los medicamentos citostáticos aumentan el riesgo de una infección después de la vacunación con vacunas de virus vivos (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 puede causar daño genético y ha causado malformaciones en estudios en animales. No debe usar bendamustina durante el embarazo a menos que así lo haya indicado su médico. En caso de tratamiento debe consultar a su médico sobre el riesgo de posibles efectos adversos para el niño por nacer y se recomienda realizar una evaluación genética.

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

Fertilidad

Se aconseja a los hombres que reciben tratamiento con bendamustina, no concebir un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después.

Existe el riesgo de que el tratamiento con Bendamustina provoque infertilidad y es posible que desee consultar sobre la conservación de los espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, busque asesoramiento sobre el almacenamiento de espermatozoides debido a la posibilidad de infertilidad permanente.

Lactancia

No debe usar Bendamustina durante la lactancia. Si el tratamiento con Bemux® es necesario, debe discontinuar la lactancia.
Consulte a su médico antes de usar/tomar cualquier otro medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La Bendamustina tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No conduzca ni maneje máquinas si experimenta efectos secundarios, como mareos y falta de coordinación.

3. ¿CÓMO DEBO USAR BEMUX®?

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

No debe iniciarse el tratamiento si los glóbulos blancos (leucocitos) y / o sus plaquetas se encuentran por debajo de ciertos niveles. Su médico determinará estos valores a intervalos regulares.

Leucemia linfocítica crónica

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

Linfomas no Hodgkin

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

Mieloma múltiple

Bemux® 120 - 150 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso)	en los días 1 + 2
Prednisona 60 mg por metro cuadrado del área de superficie corporal (basado en su altura y peso) vía oral o inyectable.	en los días 1 - 4
Repetir el ciclo luego de 4 semanas al menos 3 veces	

Debe interrumpirse el tratamiento si el recuento de glóbulos blancos (leucocitos) y/o plaquetas son menores a ciertos niveles. El tratamiento puede continuarse luego de que los valores de leucocitos y plaquetas hayan subido.

Insuficiencia hepática o renal

Dependiendo del grado de deterioro de su función hepática, puede ser necesario un ajuste de dosis (en un 30% en caso de insuficiencia hepática moderada). No se requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Su médico decidirá si se necesita realizar un ajuste de dosis.

Reconstitución/ preparación para administración intravenosa

Cada vial de Bendamustina clorhidrato deberá ser reconstituido de forma aséptica por su médico de la siguiente manera:

- Vial de Bemux® 25 mg: Añadir 10 ml de agua estéril para inyección.
- Vial de Bemux® 100 mg: Añadir 40 ml de agua estéril para inyección.

Luego, el médico debe agitar bien para lograr una solución clara e incolora a amarillo pálido, con una concentración de bendamustina clorhidrato de 2,5 mg/mL. El polvo liofilizado debe disolverse completamente en 5 minutos. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa de infusión dentro de los 30 minutos de la reconstitución. Si se observan partículas, no debe utilizarse el producto reconstituido.

El médico debe retirar asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basada en una concentración de 2,5 mg/mL) y transferir inmediatamente a una bolsa de infusión de 500 mL de 0,9% de Cloruro de Sodio. Luego de transferirla, mezclar los componentes de la bolsa de infusión.

Se debe usar agua estéril para inyección, para la reconstitución y luego 0,9% cloruro de sodio inyectable para la dilución. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.

Su médico inspeccionará visualmente la jeringa llena y la bolsa de infusión preparada, para garantizar la ausencia de partículas visibles antes de la administración. La mezcla debe ser una solución clara e incolora o ligeramente amarilla.

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

Modo de administración

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

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

Duración del tratamiento

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

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

¿Qué debo hacer si olvido una dosis?

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

Si usted piensa dejar de usar Bemux®

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

Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.

No cambie su dosis como así tampoco suspenda la administración de Bemux®, sin consultar primero a su médico

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER BEMUX®?

Como todos los medicamentos, Bemux® puede causar efectos adversos, aunque no todos los experimenten. Algunos de los hallazgos listados a continuación pueden ser encontrados cuando su médico le realice estudios.

Las siguientes definiciones de frecuencia son usadas al evaluar efectos adversos: Muy común (afecta a más de 1 de cada 10 usuarios), común (afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100), poco común (afecta de 1 a 10 usuarios de cada 1000), raro (afecta de 1 a 10 usuarios de cada 10.000), muy raro (afecta a menos de 1 usuario de cada 10.000), desconocida (la frecuencia no puede estimarse con la información disponible).

Se ha observado rara vez decaimiento tisular (necrosis) al filtrarse bendamustina al tejido por fuera de los vasos sanguíneos (extravasular). Un signo de filtración fuera de los vasos puede ser una sensación de quemazón en donde se inserta la jeringa de la infusión. Como consecuencia puede haber dolor y defectos de la piel con mala curación.

El efecto secundario limitante de la dosis de bendamustina es el deterioro de la función de la médula ósea, que normalmente vuelve a la normalidad después del tratamiento. La función suprimida de la médula ósea puede provocar un recuento bajo de células sanguíneas, lo que a su vez puede provocar un mayor riesgo de infección, anemia o un mayor riesgo de hemorragia.

Muy comunes:

- Bajos recuentos de glóbulos blancos (las células que combaten enfermedades en su cuerpo)
- Descenso en el pigmento rojo de la sangre (hemoglobina: una proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a través el cuerpo)
- Bajos recuentos de plaquetas (células sanguíneas incoloras que ayudan a su sangre a coagular)
- Infecciones
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación de mucosas
- Dolor de cabeza
- Niveles de creatinina en sangre aumentados (un producto de desecho químico que producen sus músculos)
- Niveles de urea en sangre aumentados (un producto de desecho químico)
- Fiebre
- Fatiga

Comunes:

- Sangrado (hemorragia)
- Trastorno metabólico causado por células cancerígenas que mueren y liberan su contenido al torrente sanguíneo
- Reducción en los glóbulos rojos que puede causar palidez en la piel y debilidad o falta de aliento (anemia)
- Bajos recuentos de neutrófilos (un tipo común de glóbulo blanco importante para combatir infecciones)
- Reacciones de hipersensibilidad como inflamación alérgica de la piel (dermatitis), urticaria
- Un aumento en las enzimas hepáticas AST/ALT (que pueden indicar inflamación o daño en las células hepáticas)
- Un aumento en la enzima fosfatasa alcalina (una enzima presente mayoritariamente en el hígado y en los huesos)
- Un aumento en el pigmento biliar (una sustancia obtenida en la rotura normal de los glóbulos rojos)
- Bajos niveles de potasio en sangre (un nutriente que es necesario para la función de los nervios y las células musculares, incluyendo las cardíacas)
- Función alterada (disfunción) del corazón
- Ritmos cardíacos alterados (arritmias)
- Presión sanguínea alta o baja (hipertensión o hipotensión)
- Función pulmonar alterada
- Diarrea
- Constipación

- Dolor en la boca (estomatitis)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de cabello
- Cambios en la piel
- Ausencia de menstruación (amenorrea)
- Dolor
- Insomnio
- Escalofríos
- Deshidratación
- Mareos
- Erupción cutánea con picazón (urticaria)

Poco común:

- Acumulación de líquido en el saco alrededor del corazón (escape de fluido al espacio pericárdico)
- Producción inefectiva de todas las células sanguíneas en la médula ósea (el material esponjoso dentro de sus huesos donde las células sanguíneas se crean)
- Leucemia aguda
- Ataque cardíaco, dolor de pecho (infarto de miocardio)
- Insuficiencia cardíaca

Raros:

- Infección de la sangre (sepsis)
- Reacciones severas de hipersensibilidad alérgica (reacciones anafilácticas)
- Reducción en la función de su médula ósea, que puede hacer que se sienta mal o que se note en sus pruebas de laboratorio
- Signos similares a reacciones anafilácticas (reacciones anafilactoides)
- Somnolencia
- Pérdida de la voz (afonía)
- Colapso circulatorio agudo (falla de la sangre circulante principalmente de origen cardíaco con falla en mantener la distribución de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos y la remoción de toxinas)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Inflamación de la piel (dermatitis)
- Picazón (prurito)
- Erupción cutánea (exantema macular)
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)

Muy raros:

- Inflamación primaria atípica de los pulmones (neumonía)
- Ruptura de los glóbulos rojos
- Disminución rápida de la presión sanguínea, a veces con reacciones cutáneas o erupción (shock anafiláctico)
- Sentido del gusto alterado
- Sensaciones alteradas (parestesias)
- Malestar general y dolor en las extremidades (neuropatía periférica)
- Condición severa resultante en el bloqueo de los receptores específicos del sistema nervioso
- Trastornos en el sistema nervioso
- Falta de coordinación (ataxia)
- Inflamación del cerebro (encefalitis)
- Ritmo cardíaco aumentado (taquicardia)
- Inflamación de las venas (flebitis)
- Formación de tejido en los pulmones (fibrosis pulmonar)
- Sangrado e inflamación de la garganta (esofagitis hemorrágica)
- Sangrado del estómago o intestino
- Infertilidad
- Disfunción multiorgánica

Desconocida:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Ritmo cardíaco irregular y frecuentemente rápido (fibrilación atrial)
- Erupción roja dolorosa o violácea que se disemina y ampollas y/u otras lesiones que comienzan a aparecer en la membrana mucosa (Ej. boca y labios), en especial si ha tenido sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Erupción por medicamentos en terapia combinada con rituximab
- Neumonitis
- Sangrado de los pulmones

Ha habido reportes de tumores (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquial) luego del tratamiento con bendamustina. No se ha establecido una relación causal con bendamustina.

Comuníquese con su médico o busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos secundarios (frecuencia no conocida):

Erupciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Estos pueden aparecer como manchas rojizas en forma de diana o parches circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y pueden estar precedidas por fiebre y síntomas similares a los de la gripe.

Erupción generalizada, temperatura corporal elevada, agrandamiento de los ganglios linfáticos y afectación de otros órganos del cuerpo (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad farmacológica).

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso no listado en este prospecto, comuníquese con su médico.

Reporte de efectos adversos:

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR BEMUX®?

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

Manejo seguro y disposición final

Bemux® es una droga citotóxica (con efecto tóxico sobre determinadas células). Se deberán seguir los procedimientos especiales de manejo y disposición final aplicables. Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en la manipulación y preparación de las soluciones preparadas a partir de bendamustina.

Los médicos especialistas deben utilizar guantes y lentes de seguridad para evitar la exposición en caso de rotura del vial u otro derrame accidental. Si una solución de bendamustina toma contacto con la piel, lavar la piel inmediatamente con abundante agua y jabón. Si bendamustina toma contacto con las membranas mucosas, lave con abundante agua.

6. PRESENTACIÓN

Bemux® 25 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

Bemux® 100 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACIÓN
CERTIFICADO N° 57299**

**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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al
teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

**Acondicionado en:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

*“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no
puede repetirse sin una nueva receta médica.”*

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG Myriam Judith
Este Medicamento
es un
CUIL 27225026136



ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Creacion de documento, peticion desde Expediente Electrónico EX-2021-77950842- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.14 09:30:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.14 09:30:11 -03:00