



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 5630

BUENOS AIRES, 25 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003020-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

U. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 5630

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 5630

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BENDAM y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° **5630**

CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-003020-12-4

DISPOSICIÓN N°: **5630**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5630**

Nombre comercial: BENDAM

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAM 25.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA. LA EFICACIA EN RELACION CON PRIMERAS LINEAS DE TERAPIA FUERA DEL CLORAMBUCILO AUN NO HA PODIDO SER ESTABLECIDA. LINFOMA NO



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

5 6 3 0

HODGKIN (LHN): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B CON PROGRESION DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, COLOR ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25°C, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

5 6 3 0

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAM 100.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA. LA EFICACIA EN RELACION CON PRIMERAS LINEAS DE TERAPIA FUERA DEL CLORAMBUCILO AUN NO HA PODIDO SER ESTABLECIDA. LINFOMA NO HODGKIN (LHN): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B CON PROGRESION DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, COLOR ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas,
siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25°C,
PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

5630

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **5630**

Whise

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



5630

PROYECTO DE ROTULO

BENDAM 25 CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 MG

Polvo liofilizado para solución inyectable

Para administración intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 25 mg

Manitol 42,5 mg

Contenido: 25mg de Clorhidrato de bendamustina

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas por debajo de los 25°C , en su envase original hasta ser utilizado, para protegerlo de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

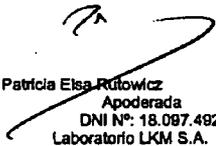
Vencimiento:

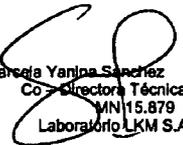
LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires


Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada
DNI N°: 18.087.492
Laboratorio LKM S.A.


Dra. Marcela Yanina Sanchez
Co-Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

PROYECTO DE ROTULO

BENDAM 100 CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 MG

Polvo liofilizado para solución inyectable

Para administración intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 100 mg

Manitol 170 mg

Contenido: 100 mg de Clorhidrato de bendamustina

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas por debajo de los 25°C ,en su envase original hasta ser utilizado, para protegerlo de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires


Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Apoderada
DNI N°: 18.097.492
Laboratorio LKM S.A.


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.

36



5630

PROYECTO DE ESTUCHE

BENDAM 25 CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 MG

Polvo liofilizado para solución inyectable

Para administración intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 25 mg

Manitol 42,5 mg

Presentación: 1 fco amp por 25 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas por debajo de los 25°C , en su envase original hasta ser utilizado, para protegerlo de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

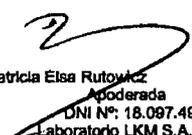
LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Nota: Igual texto para 2, 4, 5, Y 10 UH viales


Dra. Patricia Elsa Rutowicz
Aptoderada
DNI N°: 18.097.492
Laboratorio LKM S.A.


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.

38



5630

PROYECTO DE ESTUCHE

BENDAM 100
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 MG

Polvo liofilizado para solución inyectable

Para administración intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 100 mg

Manitol 170 mg

Presentación: 1 fco ampolla por 100 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

Debe mantenerse a temperaturas por debajo de los 25°C, en su envase original hasta ser utilizado, para protegerlo de la luz.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Lote Nro.:

Vencimiento:

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Nota: Igual texto para 2, 4, 5, Y 10 UH viales

2
Dra. Patricia Elsa Rutevicz
A. Poderada
DNI N°: 18.087.492
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Marcela Yanina Sánchez
C. Dirección Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.

39



5630

PROYECTO DE PROSPECTO

BENDAM 25

BENDAM 100

CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 25 mg
CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Para administración intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

BENDAM 25

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 25 mg

Manitol 42,5 mg

BENDAM 100

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de bendamustina 100 mg

Manitol 170 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásicos alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada

INDICACIONES

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

BENDAM está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. La eficacia en relación con primeras líneas de terapia fuera del clorambucilo aún no ha podido ser establecida

Linfoma no-Hodgkin (LNH)

BENDAM, inyectable, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente de células B, con progresión durante o dentro de los seis meses de iniciado el tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La bendamustina es un derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo de benzimidazol de tipo purina. La mecloretamina y sus derivados forman grupos electrofílicos alquilícos. Estos grupos forman enlaces covalentes con porciones nucleofílicas ricas en electrones, que favorecen el entrecruzamiento de las moléculas del ADN. La unión covalente bifuncional puede llevar a la muerte celular por diversas vías. La

2

Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
MNI 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

bendamustina actúa tanto sobre las células en estado latente como también en el proceso de división celular. Aún no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo de acción de la bendamustina.

Farmacocinética.

Absorción.

Después de administrar una dosis IV única de clorhidrato de bendamustina, la concentración máxima por lo general ocurre al finalizar la infusión. La proporcionalidad de la dosis de bendamustina aún no ha sido estudiada.

Distribución

In vitro, la unión de la bendamustina a las proteínas plasmáticas en los seres humanos osciló entre el 94 y el 96% y resultó independiente de la concentración sobre el rango de 1 - 50 µg/mL. Los datos han mostrado que la bendamustina no desplaza ni es desplazada por fármacos altamente ligados a las proteínas. Los rangos de concentración sangre-plasma en los seres humanos oscilaron entre 0,84 y 0,86 en un rango de concentración de 10 a 100 µg/mL. Esto indica que la bendamustina se distribuye libremente en la sangre humana. En los seres humanos, el volumen medio de distribución en estado estable fue de aproximadamente 25 L.

Metabolismo.

Los datos *in vitro* indican que la bendamustina se metaboliza principalmente mediante hidrólisis en metabolitos que tienen una baja actividad citotóxica. Los estudios *in vitro* indican que dos metabolitos activos menores, el M3 y el M4, se forman principalmente por acción de la isoenzima CYP1A2. No obstante, las concentraciones plasmáticas de dichos metabolitos son 1/10 y 1/100 en relación con el compuesto original, respectivamente, lo que sugiere que la actividad citotóxica se debe principalmente a la acción de la bendamustina.

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

Eliminación

No se han realizado estudios de balance de masa en seres humanos. Los estudios preclínicos con marcadores radioactivos indican que aproximadamente el 90% de la bendamustina administrada se recupera y excreta principalmente en las heces. El clearance de bendamustina en los seres humanos es de aproximadamente 700 mL/minuto. Después



5630

de la administración intravenosa de una dosis única de 120 mg/m^2 de bendamustina durante 1 hora, la vida media del compuesto original es de aproximadamente 40 minutos. La vida media de eliminación terminal del M3 y del M4 es de aproximadamente 3 horas y 30 minutos, respectivamente. La bendamustina produce poca o ninguna acumulación plasmática cuando se la administra en los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días

Insuficiencia renal

Al analizar la farmacocinética de la bendamustina en pacientes tratados con 120 mg/m^2 no se observó ningún efecto significativo de insuficiencia renal (Clearance de Creatinina entre 40 y 80 mL/min , $N=31$). La bendamustina no fue estudiada en pacientes con clearance de creatinina $< 40 \text{ mL/min}$. No obstante, cabe destacar que estos resultados son limitados y, por lo tanto, la bendamustina debe ser utilizada con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La bendamustina no debe utilizarse en pacientes cuyo clearance de creatinina es $< 40 \text{ mL/min}$.

Insuficiencia hepática

Al analizar la farmacocinética de la bendamustina en pacientes tratados con 120 mg/m^2 no se observó ningún efecto significativo de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN (Límite Superior de la Normalidad), $AST \geq$ LSN a $2,5 \times$ LSN, y/o $LSN \geq$ LSN a $5,0 \times$ LSN, $N=26$). La bendamustina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

No obstante, cabe destacar que estos resultados son limitados y, por lo tanto, la bendamustina debe ser utilizada con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve. La bendamustina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT $2,5 - 10 \times$ LSN y bilirrubina total $1,5 - 3 \times$ LSN) o severa (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN).

Edad

La exposición a la bendamustina, (según las mediciones del ABC y de la C_{max}) fue estudiada en pacientes entre 31 y 84 años de edad. La farmacocinética de la bendamustina (ABC y C_{max}) no mostró diferencias significativas entre pacientes menores a los 65 años de edad ni entre los de edad superior o igual a 65 años.

Sexo

La farmacocinética de la bendamustina fue similar entre pacientes de ambos sexos.

Raza

Aún no ha podido determinarse el efecto de la raza en la seguridad y/o la eficacia de BENDAMUSTINA. Al comparar los resultados obtenidos de un estudio cruzado, los pacientes de origen japonés ($n = 6$) mostraron un promedio de exposición 40% superior al de los pacientes que no eran de origen japonés tratados con la misma dosis. Aún no se ha

Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
M# 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

determinado la importancia de esta diferencia registrada en los pacientes japoneses en relación con la eficacia de BENDAMUSTINA

Farmacocinética/Farmacodinamia

En base a los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de los datos obtenidos de pacientes con LNH, se pudo observar una correlación entre las náuseas y la C_{max} de bendamustina.

ESTUDIOS CLÍNICOS.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Se evaluó la eficacia y la seguridad de BENDAMUSTINA en un estudio abierto, aleatorio, multicéntrico y controlado en una comparación con clorambucilo. El estudio se llevó a cabo con 301 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con estadificación Binet B o C (estadios Rai I - IV) y con necesidad de inicio de tratamiento para la LLC. Los criterios de necesidad de tratamiento incluían: insuficiencia hematopoyética, presencia de síntomas B, enfermedad rápidamente progresiva, o riesgo de complicación por linfadenopatía generalizada. Fueron excluidos del estudio los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, síndrome de Richter o con transformación en leucemia prolinfocítica

Los pacientes que participaron en los grupos de tratamiento (BENDAMUSTINA y clorambucilo) fueron evaluados teniendo en cuenta las siguientes características basales: edad (edad promedio 63 vs. 66), sexo (63% vs. 61% hombres), estadificación Binet (71% vs. 69% Binet B), linfadenopatía (79% vs. 82%), bazo agrandado (76% vs. 80%), hígado agrandado (48% vs. 46%), médula ósea hiper celular (79% vs. 73%), presencia de síntomas "B" (51% vs. 53%), recuento de linfocitos (promedio $65,7 \times 10^9/L$ vs. $65,1 \times 10^9/L$) y concentración de deshidrogenasa láctica sérica (promedio 370,2 vs. 388,4 U/L). El 90% de los pacientes en ambos grupos tratados presentaron confirmación inmuno-fenotípica de LLC (CD5, CD23, y CD19 o CD20, o ambas).

Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir BENDAMUSTINA en una dosis de 100 mg/m^2 , administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los Días 1 y 2, o clorambucilo en una dosis de $0,8 \text{ mg/kg}$ (peso normal según el índice de Broca) administrada por vía oral en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se calcularon los criterios de evaluación sobre la eficacia del tratamiento: la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión, utilizando un algoritmo pre-especificado basado en los criterios del grupo de trabajo del NCI (Instituto Nacional del Cáncer) para la LLC1

Los resultados de este estudio abierto y aleatorio mostraron una mayor tasa de respuesta global y una mayor sobrevida libre de progresión en el grupo tratado con BENDAMUSTINA en comparación con el grupo tratado con clorambucilo (ver la Tabla 5).

Aún no se disponen de datos maduros respecto a la tasa de sobrevida

5

Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKMA S.A.



5630

Tabla 5: Datos sobre la eficacia en el tratamiento de la LLC

	BENDAMUSTINA (N=153)	Clorambucilo (N=148)	Valor-p
Tasa de respuesta (%)			
Tasa de respuesta global	90 (59)	38 (26)	<0.0001
(95% IC)	(51.0, 66.6)	(18.6, 32.7)	
Respuesta Completa (RC)*	13 (8)	1 (<1)	
Respuesta parcial nodular (RPn)**	4 (3)	0	
Respuesta Parcial (RP) †	73 (48)	37 (25)	
Sobrevida libre de progresión (SLP) ††			
Meses promedio (95% IC)	18 (11.7, 23.5)	6 (5.6, 8.6)	
Tasa de riesgo (95% IC)	0.27 (0.17, 0.43)		<0.0001

IC = intervalo de confianza

RC fue definida como: recuento de linfocitos en sangre periférica $\leq 4.0 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, hemoglobina $>110 \text{ g/L}$, sin transfusiones, ausencia de hepato-esplenomegalia palpable, linfonodos $\leq 1.5 \text{ cm}$, $<30\%$ linfocitos sin nodularidad en al menos una biopsia de médula ósea normocelular y ausencia de síntomas "B". Los criterios clínicos y de laboratorio debieron mantenerse durante por lo menos 56 días.

** RPn fue definida de igual forma que la RC, con la excepción de que la biopsia de médula ósea muestra nódulos persistentes.

† RP fue definida como: disminución de $\geq 50\%$ en el recuento de linfocitos en sangre periférica respecto al valor registrado en la línea basal pre-tratamiento y disminución de $\geq 50\%$ en la linfadenopatía o reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño del bazo o del hígado, así como también deberá observarse alguna de las siguientes mejoras hematológicas: neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, o un 50% de mejora respecto al valor basal; plaquetas $>100 \times 10^9/L$, o un 50% de mejora respecto al valor basal; hemoglobina $>110\text{g/L}$, o un 50% de mejora respecto al valor basal sin transfusiones por un período de por lo menos 56 días.

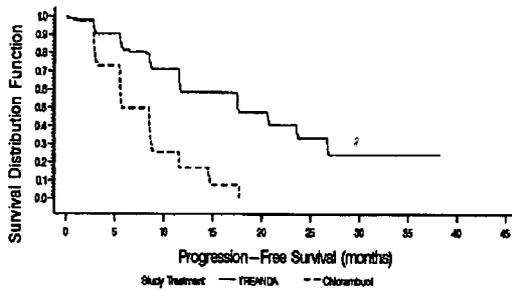
†† SLP (sobrevida libre de progresión) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa..

Kaplan-Meier calculó la supervivencia libre de progresión, comparando BENDAMUSTINA con clorambucilo, y los resultados se muestran en la Figura 1



5630

Figura 1. Sobrevida libre de progresión



Linfoma No-Hodgkin (LNH)

La eficacia de BENDAMUSTINA fue evaluada en un estudio con un grupo único realizado en 100 pacientes con LNH indolente de células B cuya enfermedad había progresado durante o dentro de los seis meses de tratamiento con rituximab o con un régimen conteniendo rituximab. Los pacientes eran incluidos si recaían después de 6 meses de administrada la primera dosis (monoterapia) o la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab.

Todos los pacientes recibieron BENDAMUSTINA por vía intravenosa en una dosis de 120 mg/m², en los Días 1 y 2 del ciclo de 21 días. Los pacientes recibieron hasta 8 ciclos de tratamiento.

La edad promedio de los pacientes fue de 60 años; el 65% eran de sexo masculino y el 95% mostró un nivel de rendimiento en la línea basal de 0 o 1 (según la clasificación de la OMS). Los principales subtipos de tumores fueron los siguientes: linfoma folicular (62%), linfoma linfocítico pequeño y difuso (21%) y linfoma de la zona marginal (16%). El 99% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa, el 91% de los pacientes habían recibido terapia previa con un agente alquilante y el 97% de los pacientes habían recaído dentro de los seis meses después de la administración de la primera dosis (monoterapia) o de la última dosis (régimen de mantenimiento o terapia combinada) de rituximab.

La eficacia se basó en la evaluación realizada por un Comité Revisor Independiente e incluyó la tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta completa no confirmada + respuesta parcial) y la duración de la respuesta (DR), que se resumen en la Tabla 6.



5630

Tabla 6: Datos sobre la eficacia en el tratamiento del LNH*

Tasa de respuesta (%)	BENDAMUSTINA (N=100)
Tasa de respuesta global (RC+RCnc+RP)	74
(95% IC)	(64.3, 82.3)
Respuesta Completa (RC)	13
Respuesta Completa no confirmada (RCnc)	4
Respuesta Parcial (RP)	57
Duración de la Respuesta (DR)	
Promedio en meses (95% IC)	9.2 meses (7.1, 10.8)

IC = intervalo de confianza.

*CRI: La evaluación se basó en el criterio de respuesta al tratamiento definido por el Grupo de Trabajo Internacional (IWG-RC)². Las modificaciones realizadas a dichos criterios especifican que una biopsia de médula ósea persistentemente positiva en pacientes que cumplen con todos los otros criterios de Respuesta Completa debería evaluarse como Respuesta Parcial al tratamiento. No fue necesario que las muestras de médula ósea sean ≥ 20 mm.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones posológicas para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLC)

Dosis recomendada:

La dosis recomendada es de 100 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en el Día 1 y 2 del ciclo de 28 días, hasta completar los 6 ciclos.

Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para leucemia linfocítica aguda:

La administración de BENDAMUSTINA debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$], podrá reiniciarse el tratamiento con BENDAMUSTINA según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Modificación de la dosis en presencia de toxicidad hematológica: en caso de toxicidad de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 50 mg/m^2 administrados en el Día 1 y 2; si la toxicidad de Grado 3 o mayor recurriese, la dosis deberá reducirse a 25 mg/m^2 administrados en el Día 1 y 2

Modificación de dosis en presencia de toxicidad no-hematológica: en caso de toxicidad clínicamente significativa de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 50

8


Dra. Mirella Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo.

Podría considerarse reajustar la dosis en los ciclos subsiguientes según el criterio del médico tratante

Recomendaciones posológicas para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin (LNH)

Dosis recomendada:

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

Demoras, Modificaciones y Reinicio de la terapia para linfoma no-Hodgkin: La administración de BENDAMUSTINA debería demorarse en presencia de toxicidad hematológica de Grado 4 o de toxicidad no-hematológica clínicamente significativa de Grado 2 o mayor. Una vez que la toxicidad hematológica se ha recuperado hasta alcanzar un Grado 1 o menor, y que el recuento sanguíneo ha mejorado [Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $\geq 1 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$], podrá reiniciarse el tratamiento con BENDAMUSTINA según el criterio del médico tratante. Además, puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Modificación de la dosis en presencia de toxicidad hematológica: En caso de toxicidad de Grado 4, la dosis deberá reducirse a 90 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 4 recurriese, la dosis deberá reducirse a 60 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo...

Modificación de la dosis en presencia de toxicidad no-hematológica: En caso de toxicidad de Grado 3 o mayor, la dosis deberá reducirse a 90 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo; si la toxicidad de Grado 3 o mayor recurriese, la dosis deberá reducirse a 60 mg/m² administrados en el Día 1 y 2 de cada ciclo.

Reconstitución/Preparación para la administración intravenosa

Proceda a reconstituir cada frasco ampolla de BENDAM en forma aséptica de la siguiente manera:

- BENDAM , frasco-ampolla de 25 mg: Agregue 5 mL de Agua Estéril para Inyecciones, USP.
- BENDAM , frasco-ampolla de 100 mg: Agregue 20 mL de Agua Estéril para Inyecciones, USP.

Agite bien hasta obtener una solución clara, incolora o de un color amarillo suave, con una concentración de clorhidrato de bendamustina de 5 mg/mL. El polvo liofilizado deberá disolverse por completo en 5 minutos. No utilice el producto reconstituido si observa partículas extrañas.

- Asépticamente, retire la cantidad necesaria para la dosis requerida (en base a 5

Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

mg/mL de concentrado) e inmediatamente transfírela a una bolsa para infusión de 500 mL conteniendo 0.9% de cloruro de sodio para inyección, USP (solución salina normal).

Como alternativa de esta última puede utilizarse una bolsa para infusión de 500 mL conteniendo 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP.

La concentración final resultante de clorhidrato de bendamustina en la bolsa para infusión debería ser de 0,2 a 0,6 mg/mL. La solución reconstituida debe ser transferida a la bolsa para infusión dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Una vez transferida la solución, mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa para infusión. La solución reconstituida debe ser clara, incolora o de color amarillo claro.

Utilice agua estéril para inyecciones, USP, para la reconstitución, y luego 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o 2,5% de dextrosa / 0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, para la dilución, según se indicó anteriormente. Ningún otro diluyente ha demostrado ser compatible.

Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración para detectar partículas extrañas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución que no se utilice debe ser desechada de acuerdo con los procedimientos institucionales para la eliminación de medicamentos antineoplásicos.

Estabilidad del reconstituido

BENDAM no contiene preservantes antimicrobianos. La reconstitución deberá realizarse lo más cerca posible al momento de su administración.

Una vez diluido, ya sea con 0,9% de cloruro de sodio para inyección, USP, o con 2,5% de dextrosa/0,45% de cloruro de sodio para inyección, USP, el producto mantiene su estabilidad durante 24 horas si se conserva refrigerado (2-8°C) o durante 3 horas si se conserva a temperatura ambiente (15-30°C) y bajo la luz ambiente. La administración de BENDAM deberá completarse dentro de este período.

CONTRAINDICACIONES

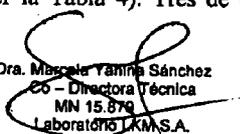
BENDAM está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad (por ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides) a la bandamustina o al manitol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión.

Los pacientes tratados con BENDAMUSTINA pueden presentar mielosupresión. En los dos estudios clínicos sobre linfoma no-Hodgkin, el 98% de los pacientes presentaba mielosupresión de Grado 3-4 (ver la Tabla 4). Tres de estos pacientes (2%) murieron

10


Dra. Marcela Yamina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

como consecuencia de reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión (uno por sepsis neutropénica, otro por hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3, y el tercero por neumonía causada por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb), y los neutrófilos. En los estudios clínicos publicados los recuentos en sangre se monitorearon semanalmente en la fase inicial. Los nadires hematológicos se observaron fundamentalmente en la tercera semana de tratamiento. Dichos nadires pueden requerir un retraso de la dosis si la recuperación a los valores recomendados no ocurre en el primer día del siguiente ciclo programado. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, el recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

Tanto en los informes post-comercialización como en los estudios clínicos se reportaron infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. Las infecciones se asociaron con la hospitalización, el shock séptico y la muerte. Los pacientes que desarrollaron mielosupresión después del tratamiento con BENDAMUSTINA son más susceptibles a las infecciones.

Se recomienda que los pacientes que desarrollan mielosupresión después del tratamiento con BENDAMUSTINA comuniquen a su médico si tienen síntomas o signos de una posible infección.

Anafilaxia y reacciones asociadas a la infusión.

Según los estudios clínicos publicados, con BENDAMUSTINA con frecuencia se reportaron reacciones asociadas a la infusión. Los síntomas de dichas reacciones incluyen: fiebre, escalofríos, prurito y rash. En raras ocasiones ocurrieron reacciones anafilácticas y anafilactoides de severa intensidad, especialmente durante el segundo ciclo de la terapia y en los ciclos subsiguientes. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y suspender la terapia en caso de reacciones graves. Los pacientes deberán ser consultados acerca de síntomas que sugieran reacciones asociadas a la infusión después del primer ciclo de terapia. Los pacientes que presentaron reacciones de tipo alérgicas de grado 3 o de mayor intensidad, en general no fueron sometidos a un nuevo estudio. Deberán tomarse medidas preventivas ante posibles reacciones graves, que incluyen el uso de antipiréticos y corticosteroides en los ciclos siguientes en pacientes que previamente experimentaron reacciones asociadas a la infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral

Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización se reportó síndrome de lisis tumoral asociado con BENDAMUSTINA. Este síndrome parece



presentarse en el primer ciclo de tratamiento con BENDAMUSTINA y, si no se interviene a tiempo, puede provocar insuficiencia renal aguda y hasta la muerte del paciente. Como medida preventiva se recomienda el monitoreo riguroso de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y de ácido úrico. También se utilizó alopurinol al comenzar la terapia con BENDAMUSTINA. Sin embargo, puede aumentarse el riesgo de toxicidad cutánea severa cuando BENDAMUSTINA y alopurinol se administran en forma concomitante.

Reacciones cutáneas.

Tanto en los estudios clínicos publicados como en los informes post-comercialización sobre la seguridad y eficacia del producto se reportaron una cantidad de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyen: rash cutáneo, reacciones tóxicas y exantema buloso. Algunos de estos eventos ocurrieron cuando BENDAMUSTINA fue administrado en combinación con otros agentes anticancerígenos, de manera que se desconoce si tienen relación directa con BENDAMUSTINA.

Según un estudio publicado, con BENDAMUSTINA (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica. En pacientes tratados con rituximab se reportó necrólisis epidérmica tóxica.

Se reportaron casos de síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos fatales, cuando BENDAMUSTINA se administró en forma concomitante con alopurinol y con otros medicamentos que se sabe que producen este tipo de síndromes. La relación causal con BENDAMUSTINA no ha podido determinarse.

Las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y aumentar su grado de gravedad a medida que avanza el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes que presentan reacciones cutáneas. Si dichas reacciones son graves o progresivas, el tratamiento con BENDAMUSTINA deberá demorarse o discontinuarse.

Otras malignidades

Hay informes de enfermedades malignas o premalignas que se han desarrollado en pacientes tratados con BENDAMUSTINA, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda, y carcinoma bronquial. Aún no se ha determinado la relación causal con BENDAMUSTINA.

Extravasación.

Existen informes de post-comercialización sobre extravasación de bendamustina que derivó en la hospitalización del paciente por eritema, marcada hinchazón y dolor. Deben tomarse precauciones para evitar la extravasación, incluyendo el monitoreo cuidadoso del sitio de la infusión para detectar enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis, durante y después de la administración de BENDAMUSTINA.



5630

Uso durante el embarazo.

BENDAMUSTINA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratas y ratones administradas durante la organogénesis causaron un aumento en el número de reabsorciones fetales, malformaciones esqueléticas y anomalías viscerales, y disminución del peso corporal de los fetos.

REACCIONES ADVERSAS.

Los datos que se describen a continuación reflejan, en estudios publicados la exposición a BENDAMUSTINA en 349 pacientes que participaron en un estudio controlado con droga activa (N=153) para tratar la leucemia linfocítica crónica y en dos estudios de brazo único (N=176) para tratar el linfoma no-Hodgkin indolente de células B. Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variadas, los índices de relaciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices obtenidos de los estudios clínicos realizados con otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas se relacionaron con el uso de BENDAMUSTINA en los estudios clínicos publicados

- Mielosupresión

Los pacientes tratados con BENDAMUSTINA pueden presentar mielosupresión. En los dos estudios clínicos sobre linfoma no-Hodgkin, el 98% de los pacientes presentaba mielosupresión de Grado 3-4 (ver la Tabla 4). Tres de estos pacientes (2%) murieron como consecuencia de reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión (uno por sepsis neutropénica, otro por hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de Grado 3, y el tercero por neumonía causada por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión asociada con el tratamiento, deberán monitorearse cuidadosamente los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb), y los neutrófilos. En los estudios clínicos, los recuentos en sangre se monitorearon semanalmente en la fase inicial. Los nadires hematológicos se observaron fundamentalmente en la tercera semana de tratamiento. Dichos nadires pueden requerir un retraso de la dosis si la recuperación a los valores recomendados no ocurre en el primer día del siguiente ciclo programado. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, el recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$.

- Infecciones

Tanto en los informes post-comercialización como en los estudios clínicos publicados se reportaron infecciones, incluyendo neumonía y sepsis. Las infecciones se



5630

asociaron con la hospitalización, el shock séptico y la muerte. Los pacientes que desarrollaron mielosupresión después del tratamiento con BENDAMUSTINA son más susceptibles a las infecciones. Se recomienda que los pacientes que desarrollan mielosupresión después del tratamiento con BENDAMUSTINA comuniquen a su médico si tienen síntomas o signos de una posible infección.

- Anafilaxia y reacciones asociadas a la infusión

Según estudios clínicos publicados, con BENDAMUSTINA con frecuencia se reportaron reacciones asociadas a la infusión. Los síntomas de dichas reacciones incluyen: fiebre, escalofríos, prurito y rash. En raras ocasiones ocurrieron reacciones anafilácticas y anafilactoides de severa intensidad, especialmente durante el segundo ciclo de la terapia y en los ciclos subsiguientes. Se recomienda monitorear clínicamente al paciente y suspender la terapia en caso de reacciones graves. Los pacientes deberán ser consultados acerca de síntomas que sugieran reacciones asociadas a la infusión después del primer ciclo de terapia. Los pacientes que presentaron reacciones de tipo alérgicas de grado 3 o de mayor intensidad, en general no fueron sometidos a un nuevo estudio.

Deberán tomarse medidas preventivas ante posibles reacciones graves, que incluyen el uso de antipiréticos y corticosteroides en los ciclos siguientes en pacientes que previamente experimentaron reacciones asociadas a la infusión de Grado 1 o 2.

- Síndrome de lisis tumoral

Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización se reportó síndrome de lisis tumoral asociado con BENDAMUSTINA. Este síndrome parece presentarse en el primer ciclo de tratamiento con BENDAMUSTINA y, si no se interviene a tiempo, puede provocar insuficiencia renal aguda y hasta la muerte del paciente. Como medida preventiva se recomienda el monitoreo riguroso de la química sanguínea, particularmente de los niveles de potasio y de ácido úrico. También se utilizó alopurinol al comenzar la terapia con BENDAMUSTINA. Sin embargo, puede aumentarse el riesgo de toxicidad cutánea severa cuando BENDAMUSTINA y alopurinol se administran en forma concomitante.

- Reacciones cutáneas

Tanto en los estudios clínicos como en los informes post-comercialización sobre la seguridad y eficacia del producto se reportaron una cantidad de reacciones cutáneas. Estos eventos incluyen: rash cutáneo, reacciones tóxicas y exantema buloso. Algunos de estos eventos ocurrieron cuando BENDAMUSTINA fue administrado en combinación con otros agentes anticancerígenos, de manera que se desconoce si tienen relación directa con BENDAMUSTINA.



5630

En un estudio con BENDAMUSTINA (90 mg/m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica. En pacientes tratados con rituximab se reportó necrólisis epidérmica tóxica. Se reportaron casos de síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos fatales, cuando BENDAMUSTINA se administró en forma concomitante con alopurinol y con otros medicamentos que se sabe que producen este tipo de síndromes. La relación causal con BENDAMUSTINA no ha podido determinarse.

Las reacciones cutáneas pueden ser progresivas y aumentar su grado de gravedad a medida que avanza el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes que presentan reacciones cutáneas. Si dichas reacciones son graves o progresivas, el tratamiento con BENDAMUSTINA deberá demorarse o discontinuarse

- Otras malignidades

Hay informes de enfermedades malignas o premalignas que se han desarrollado en pacientes tratados con BENDAMUSTINA, incluyendo síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda, y carcinoma bronquial. Aún no se ha determinado la relación causal con BENDAMUSTINA.

Experiencia de los estudios clínicos sobre LLC

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAMUSTINA en 153 pacientes. BENDAMUSTINA se estudió en un ensayo controlado con droga activa. Los pacientes que participaron del estudio tenían entre 45 y 77 años de edad; el 63% eran hombres, 100% de raza blanca, y no tenían experiencia previa en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Todos los pacientes iniciaron el estudio con una dosis de 100 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se reportaron de acuerdo con los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos (NCI-CTC, por sus siglas en inglés). En el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, las reacciones adversas no hematológicas (de cualquier grado) en el grupo tratado con BENDAMUSTINA que ocurrieron con una frecuencia mayor al 15% fueron: pirexia (24%), náuseas (20%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron: astenia, fatiga, malestar y debilidad; sequedad en la boca; somnolencia; tos; constipación; cefalea; inflamación de la mucosa y estomatitis. Se reportó aumento de hipertensión en 4 pacientes tratados con BENDAMUSTINA en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, no así en el grupo tratado con clorambucilo. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se resolvieron con una medicación oral. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a los pacientes a suspender el tratamiento con BENDAMUSTINA fueron la hipersensibilidad

15


Dra. Marcela Yanine Sánchez
Directora Técnica
MN 16.878
Laboratorio CIM S.A.



5630

(2%) y la pirexia (1%).

La Tabla 1 describe las reacciones adversas emergentes del tratamiento reportadas en \geq 5% de los pacientes en cada grupo tratado durante el ensayo clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica.

Tabla 1: Reacciones adversas no-hematológicas ocurridas en el estudio clínico aleatorizado sobre Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en por lo menos el 5% de los pacientes

Número (%) de pacientes				
	BENDAMUSTINA (N=153)		Clorambucilo (N=143)	
Clase de sistema orgánico Término preferido	Todos los Grados	Grado 3/4	Todos los Grados	Grados 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 condiciones en el sitio de administración				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes simplex	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	11 (7)	0	5 (3)	0

16

Dra. Marcela Yanina Sánchez
 06 - Directora Técnica
 MN 15.879
 Laboratorio ERM S.A.



5630

Trastornos del metabolismo y nutricionales				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

La Tabla 2 describe los valores de laboratorio hematológicos de Grado 3 y 4 obtenidos de las pruebas de laboratorio para cada grupo tratado en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en los pacientes tratados con BENDAMUSTINA. El 20% de los pacientes que recibieron BENDAMUSTINA debieron recibir transfusiones de sangre, en comparación con el 6% de los pacientes del grupo que recibió clorambucilo.

Tabla 2: Incidencia de anomalías hematológicas de laboratorio en pacientes tratados con BENDAMUSTINA o clorambucilo en el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica

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

En el estudio clínico aleatorizado sobre leucemia linfocítica crónica, el 34% de los pacientes presentó niveles elevados de bilirrubina, algunos sin elevación significativa en los valores de AST y ALT. En el 3% de los pacientes se observó un aumento de


 Dra. Marcela Yañina Sánchez
 Co - Directora Técnica
 MN 15879
 Laboratorio LKM S.A.



5630

bilirrubina de Grado 3 o 4. Los aumentos en los niveles de AST y ALT de Grado 3 y 4 se limitaron al 1% y 3% de los pacientes, respectivamente.

Los pacientes tratados con BENDAMUSTINA también pueden presentar cambios en los niveles de creatinina. En caso de detectarse alguna alteración, deberá continuarse el monitoreo de estos parámetros para evitar un deterioro significativo del paciente.

Experiencia de los estudios clínicos sobre LNH.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a BENDAMUSTINA en 176 pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente de células B tratados en dos estudios de brazo único. Los pacientes que participaron del estudio tenían entre 31 y 84 años de edad; el 60% eran hombres y el 40% mujeres. La distribución por raza fue la siguiente: 89% blancos, 7% negros, 3% hispanicos, 1% otras razas y <1% asiáticos.

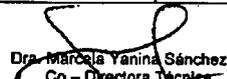
Estos pacientes recibieron BENDAMUSTINA por vía intravenosa en dosis de 120 mg/m² administrados los días 1 y 2 durante 8 ciclos de 21 días

Se observaron reacciones adversas en por lo menos el 5% de los pacientes con linfoma no-Hodgkin, independientemente del grado de gravedad, que se detallan en la Tabla 3. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes ($\geq 30\%$) fueron: náuseas (75%), fatiga (57%), vómitos (40%), diarrea (37%) y pirexia (34%). Las reacciones adversas no hematológicas más comunes de Grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron: fatiga (11%), neutropenia febril (6%) y neumonía, hipocalcemia y deshidratación, todas reportadas en el 5% de los pacientes.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas ocurridas en por lo menos el 5% de los pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) tratados con BENDAMUSTINA por clase de sistema orgánico y término preferido (N=176)..

Clase de sistema orgánico Término preferido	Número (%) de pacientes*	
	Todos los Grados	Grados 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)

18


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15-879
Laboratorio LKM S.A.

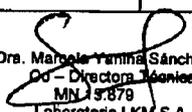


5630

Dolor abdominal	22 (13)	2 (1)
Dispepsia	20 (11)	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	18 (10)	0
Sequedad en la boca	15 (9)	1 (<1)
Dolor abdominal superior	8 (5)	0
Distensión abdominal	8 (5)	0

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	101 (57)	19 (11)
Pirexia	59 (34)	3 (2)
Escalofríos	24 (14)	0
Edema periférico	23 (13)	1 (<1)
Astenia	19 (11)	4 (2)
Dolor en el pecho	11 (6)	1 (<1)
Dolor en el sitio de infusión	11 (6)	0
Dolor	10 (6)	0
Dolor en el sitio del catéter	8 (5)	0
Infecciones e infestaciones		
Herpes zoster	18 (10)	5 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (10)	0
Infección del tracto urinario	17 (10)	4 (2)
Sinusitis	15 (9)	0
Neumonía	14 (8)	9 (5)
Neutropenia febril	11 (6)	11 (6)
Candidiasis oral	11 (6)	2 (1)
Nasofaringitis	11 (6)	0
Investigaciones		
Disminución del peso corporal	31 (18)	3 (2)
Trastornos del metabolismo y nutricionales		
Anorexia	40 (23)	3 (2)
Deshidratación	24 (14)	8 (5)
Disminución del apetito	22 (13)	1 (<1)

19


Dra. Margale Yamina Sánchez
Dra. - Directora Técnica
MNL 9879
Laboratorio LKM S.A.



5630

Hipocalcemia	15 (9)	9 (5)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	25 (14)	5 (3)
Artralgia	11 (6)	0
Dolor en las extremidades	8 (5)	2 (1)
Dolor óseo	8 (5)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	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 del mediastino		
Tos	38 (22)	1 (<1)
Disnea	28 (16)	3 (2)
Dolor faríngeo-laríngeo	14 (8)	1 (<1)
Sibilancia	8 (5)	0
Congestión nasal	8 (5)	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Rash	28 (16)	1 (<1)
Prurito	11 (6)	0
Sequedad de la piel	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 1 reacción adversa

NOTA: Los pacientes fueron contados una sola vez, tanto para la clase de sistema orgánico como para el término preferid



5630

La Tabla 4 describe las toxicidades hematológicas en los pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados en los dos estudios combinados de brazo único, en base a los valores de laboratorio y al grado de CTC (Criterios Comunes de Toxicidad). Los resultados de laboratorio clínicamente importantes que indican valores nuevos o empeoramiento desde la línea basal (que ocurrieron en >1% de los pacientes en un grado 3 o 4), en los pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados en los dos estudios combinados de brazo único fueron: hiperglucemia (3%), creatinina elevada (2%), hiponatremia (2%) e hipocalcemia (2%).

Tabla 4: Incidencia de alteraciones hematológicas de laboratorio en pacientes tratados con BENDAMUSTINA en los estudios sobre linfoma no-Hodgkin.

Variable hematológica	Porcentaje de pacientes	
	Todos los grados	Grados 3/4
Disminución de linfocitos	99	94
Disminución de leucocitos	94	56
Disminución de hemoglobina	88	11
Disminución de neutrófilos	86	60
Disminución de plaquetas	86	25

En ambos estudios se reportaron reacciones adversas severas (sin importar la causalidad) en el 37% de los pacientes que recibieron BENDAMUSTINA. Las más comunes ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes y fueron la neutropenia febril y la neumonía. Otras reacciones adversas graves importantes reportadas en los estudios clínicos y/o durante la experiencia post-comercialización fueron: insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, fibrosis pulmonar y síndrome mielodisplásico.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el medicamento reportadas en los estudios clínicos incluyeron: infección por mielosupresión, neumonía, síndrome de lisis tumoral, y reacciones a la infusión

Las reacciones adversas ocurridas con menor frecuencia pero posiblemente relacionadas con BENDAMUSTINA fueron: disgeusia/alteración del gusto, neumonía atípica, sepsis, herpes zoster, eritema, dermatitis y necrosis cutánea

Experiencia post-comercialización.

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso de BENDAMUSTINA después de su aprobación. Debido a que dichas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria por un número incierto de pacientes, no siempre resulta posible realizar una estimación confiable de la frecuencia de las mismas ni establecer una relación causal entre el evento y la exposición al medicamento: anafilaxis; y las reacciones en el sitio de la infusión o inyección incluyen prurito, irritación, dolor e hinchazón

Ocurrieron reacciones cutáneas (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) cuando BENDAMUSTINA se administró en forma concomitante con

21

Dña. Marcela Yarema Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.870
Laboratorio LKM S.A.



5630

alopurinol y con otros medicamentos conocidos por causar estos síndromes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre la interacción farmacocinética entre BENDAMUSTINA y otros medicamentos.

Los metabolitos activos de la bendamustina, gama-hidroxi bendamustina (M3) y N-desmetil bendamustina (M4) se forman a través del citocromo P450 CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2 (como la fluvoxamina y la ciprofloxacina) tienen el potencial necesario de aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos. Los inductores del CYP1A2 (como el omeprazol y el tabaquismo) tienen el potencial necesario de reducir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos. Debe tenerse especial cuidado, o considerar un tratamiento alternativo, en pacientes que reciben una terapia concomitante con inhibidores o inductores del CYP1A2

Aún no se ha evaluado totalmente cual es el rol que los sistemas de transporte activo desempeñan en la distribución de la bendamustina. Los datos *in vitro* sugieren que la P-glicoproteína, una proteína de resistencia en el cáncer de mama y otros transportadores de efluentes pueden estar involucrados en la distribución de la bendamustina.

De acuerdo con los datos *in vitro*, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo por acción de las isoenzimas CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ó 3A4/5, ni que induzca el metabolismo de los sustratos de las enzimas del citocromo P450

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo categoría D

Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las dosis únicas intraperitoneales de bendamustina de 210 mg/m² (70 mg/kg) en ratones administradas durante la organogénesis causaron un aumento en el número de reabsorciones fetales, malformaciones esqueléticas y anomalías viscerales (exencefalia, paladar hendido, costillas accesorias y deformaciones en la columna vertebral) y disminución del peso corporal de los fetos. Esta dosis no pareció ser tóxica para las madres y no se evaluaron dosis menores.

La reiteración de las dosis intraperitoneales en los ratones entre los días 7 y 11 de gestación produjo aumentos de reabsorciones fetales a partir de 75 mg/m² (25 mg/kg) y de malformaciones a partir de 112,5 mg/m² (37,5 mg/kg) similares a los registrados después de la administración intraperitoneal única.

Las dosis únicas intraperitoneales de bendamustina a partir de los 120 mg/m² (20 mg/kg) administradas a las ratas los días 4, 7, 9, 11 ó 13 durante la gestación, causó letalidad

22


Dra. Marcela Yanina Sánchez
CO - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

embrionaria y fetal, traducida en el aumento de reabsorciones fetales y la reducción del número de fetos vivos.

En las ratas tratadas se observó un aumento importante de malformaciones externas (que afectan la cola, la cabeza, y hernia en los órganos externos (exonfalos)) e internas (hidronefrosis e hidrocefalia). No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento deberá ser advertida cerca del riesgo potencial para el feto.

Madres en período de lactancia.

Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y el riesgo de reacciones adversas severas que pueden producirse en los niños lactantes y, dada la tumorigenicidad que la bendamustina mostró tener en los estudios conducidos con animales, deberá decidirse entre discontinuar la lactancia o interrumpir la terapia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso en pediatría.

Aún no se ha podido establecer la seguridad ni la eficacia de BENDAMUSTINA en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

En los estudios clínicos sobre LLC y LNH, no se registraron diferencias clínicas significativas en el perfil de reacciones adversas entre los pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad) y los pacientes más jóvenes.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

En el estudio clínico aleatorizado sobre LLC, 153 pacientes recibieron BENDAMUSTINA. La tasa de respuesta global para los pacientes de menos de 65 años de edad fue del 70% (n=82) para BENDAMUSTINA y del 30% (n=69) para el clorambucilo. La tasa de respuesta global para los pacientes ≥ 65 años de edad fue del 47% (n=71) para BENDAMUSTINA y del 22% (n=79) para el clorambucilo. La media de sobrevida libre de progresión para los pacientes de menos de 65 años de edad fue de 19 meses en el grupo de BENDAMUSTINA y de 8 meses en el grupo del clorambucilo. La media de sobrevida libre de progresión para los pacientes mayores de 65 años de edad fue de 12 meses en el grupo de BENDAMUSTINA y de 8 meses en el grupo de clorambucilo

Linfoma No-Hodgkin.

La eficacia (la Tasa de Respuesta Global y la Duración de la Respuesta) fue similar en los pacientes < 65 años de edad y en los pacientes ≥ 65 años. Sin importar la edad, todos los 176 pacientes reportaron al menos una reacción adversa.



5 6 3 0

Insuficiencia renal.

No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la bendamustina. BENDAMUSTINA debería utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. BENDAMUSTINA no debe utilizarse en pacientes con un clearance de creatinina < 40 mL/min

Insuficiencia hepática.

No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la bendamustina. BENDAMUSTINA deberá utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática leve. BENDAMUSTINA no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (AST o ALT $2.5-10 \times$ LSN (Límite Superior de la Normalidad) y bilirrubina total $1.5-3 \times$ LSN) o severa (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN).

Sexo

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la incidencia global de reacciones adversas en ninguno de los dos estudios (LLC y LNH)

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

En el estudio clínico aleatorizado sobre LLC, la tasa de respuesta global (TRG) en los hombres ($n=97$) y en las mujeres ($n=56$) en el grupo tratado con BENDAMUSTINA fue del 60% y del 57%, respectivamente. La TRG en los hombres ($n=90$) y en las mujeres ($n=58$) en el grupo tratado con clorambucilo fue del 24% y del 28%, respectivamente.

En este estudio, la media de supervivencia libre de progresión en los hombres fue de 19 meses en el grupo tratado con BENDAMUSTINA y de 6 meses en el grupo tratado con clorambucilo.

En las mujeres, la media de supervivencia libre de progresión fue de 13 meses en el grupo tratado con BENDAMUSTINA y de 8 meses en el grupo tratado con clorambucilo

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

La farmacocinética de la bendamustina fue similar en hombres y mujeres con LNH indolente. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres en relación con la eficacia (tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DR))



5630

TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

La bendamustina resultó carcinogénica en los ratones. Luego de aplicar inyecciones intraperitoneales de 37,5 mg/m²/día (12,5 mg/kg/día, la menor dosis estudiada) y de 75 mg/m²/día (25 mg/kg/día) durante cuatro días, se produjeron sarcomas peritoneales en las hembras de ratones AB/Jena. La administración oral de dosis de 187,5 mg/m²/día (62,5 mg/kg/día, la única dosis estudiada) durante cuatro días, produjo carcinomas mamarios y adenomas pulmonares

La bendamustina ha probado ser mutagénica y clastogénica. En un ensayo de mutación bacteriana reversa (Test de Amés), la bendamustina demostró aumentar la frecuencia revertiente en ausencia y en presencia de activación metabólica. La bendamustina resultó ser clastogénica en los linfocitos humanos *in vitro* y en las células de médula ósea de ratas *in vivo* (aumento en los eritrocitos policromáticos micronucleados) a partir de 37,5 mg/m², la menor dosis estudiada

Se reportó deterioro de la espermatogénesis, azoospermia y aplasia germinal total, en los hombres tratados con agentes alquilantes, especialmente en combinación con otros fármacos. En ciertos casos, la espermatogénesis puede regresar en pacientes que se encuentran en remisión, pero esto puede ocurrir sólo varios años después de discontinuada la quimioterapia intensa. Deberá advertirse a los pacientes acerca del riesgo potencial en sus capacidades reproductivas.

Manipuleo seguro y disposición de residuos.

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente tóxicos, debe tenerse cuidado en el manipuleo y en la preparación de las soluciones para la infusión con BENDAM. Se recomienda el uso de guantes y gafas protectoras para evitar la exposición en caso de rotura de algún envase o de derrame accidental. Si la solución de BENDAM entra en contacto con la piel, lave el área afectada de inmediato y cuidadosamente con agua y jabón. Si BENDAM entra en contacto con las membranas mucosas, enjuague cuidadosamente con abundante agua.

Deben considerarse los procedimientos destinados a un correcto manipuleo y una adecuada eliminación de las drogas anticancerígenas.

SOBREDOSIFICACIÓN

La LD₅₀ intravenosa del clorhidrato de bendamustina en las ratas y en los ratones es de 240 mg/m². Las toxicidades incluyen: sedación, temblores, ataxia, convulsiones y dificultad respiratoria. En base a la experiencia clínica reportada hasta el momento, la dosis única máxima recibida fue de 280 mg/m². Tres de cuatro pacientes tratados con esta dosis mostraron cambios en el ECG considerados dosis-limitantes en los días 7 y 21 después de la administración. Estos cambios incluyeron: prolongación del intervalo QT (un paciente),

25

Dra. Marcela Yanira Sánchez
Co. Directora Técnica
MIN. 15.879
Laboratorio LKM S.A.



5630

taquicardia sinusal (un paciente), desviaciones en el segmento ST y en la onda T (dos pacientes) y bloqueo fascicular anterior izquierdo (un paciente).

Las enzimas cardíacas y las fracciones de eyección permanecieron dentro de los límites normales en todos los pacientes

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de BENDAM. Por lo tanto, tales casos deberán manejarse con medidas primarias de soporte, que incluyen el monitoreo de los parámetros hematológicos y la evaluación cardiológica (ECG).

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

Atención especializada para niños:

Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal
(011)-4-962-2247 ó (011)4-962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)4-801-5555
Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777

Presentación

BENDAM 25 (clorhidrato de bendamustina 25 mg) para inyección, en frasco ampolla unidosis conteniendo 1, 2, 5, 4 y 10 viales

BENDAM 100 (clorhidrato de bendamustina 100 mg) para inyección, en frasco ampolla unidosis, conteniendo 1, 2, 5, 4 y 10 viales

Conservación

Debe mantenerse a temperaturas por debajo de los 25°C en su envase original hasta ser utilizado, para protegerlo de la luz.



5630

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

- Reacciones alérgicas (Hipersensibilidad)

Deberá informarse a los pacientes acerca de la posibilidad de que se presenten reacciones adversas leves o severas; los pacientes deberán informar de inmediato a su médico tratante en caso de rash, hinchazón facial, o dificultad al respirar, que pueden presentarse durante o inmediatamente después de la infusión.

- Mielosupresión.

Deberá informarse a los pacientes acerca de la posibilidad de que BENDAMUSTINA cause una reducción en el número de glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos. Por lo tanto, requerirán el monitoreo frecuente de estos parámetros. Los pacientes deberán informar en caso de dificultad para respirar, fatiga significativa, sangrado, fiebre o si presentasen otros signos de infección

- Embarazo y lactancia.

BENDAMUSTINA puede causar daño fetal. Las mujeres deberán evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y los 3 meses posteriores a la terapia con BENDAMUSTINA. Los hombres tratados con BENDAMUSTINA deberán utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el período antes indicado. Se recomienda a los pacientes informar de inmediato al médico tratante en caso de registrarse un embarazo. Las madres lactantes deberán interrumpir el amamantamiento durante el tratamiento con BENDAMUSTINA

- Fatiga

Deberá informarse a los pacientes que BENDAMUSTINA puede producir fatiga o cansancio, y por lo tanto deberán evitar conducir vehículos y operar maquinarias o herramientas peligrosas si experimentan este efecto adverso.

- Náuseas y vómito

Deberá advertirse a los pacientes que BENDAMUSTINA puede causar náuseas y/o vómitos y que deberán ser reportados al médico tratante a fin de proceder al tratamiento sintomático pertinente.

- Diarrea.

Deberá advertirse a los pacientes que BENDAMUSTINA puede causar diarrea y que deberá ser reportado al médico.

- Rash

Deberá advertirse a los pacientes que durante el tratamiento con BENDAMUSTINA puede presentarse rash o prurito leve.



5630

Si los síntomas de rash o prurito empeorasen, deberán avisar de inmediato al médico.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

Código ATC: L01AA09

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN)
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico
Elaborado en : Villegas 1320/1510 Provincia: Buenos Aires

Fecha de última revisión”...../...../.....”


Dra. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
MN 15.879
Laboratorio LKM S.A.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-003020-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~5630~~ y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BENDAM

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE BENDAMUSTINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAM 25.

Clasificación ATC: L01AA09.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA. LA EFICACIA EN RELACION CON PRIMERAS LINEAS DE TERAPIA FUERA DEL CLORAMBUCILO AUN NO HA PODIDO SER ESTABLECIDA. LINFOMA NO HODGKIN (LHN): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B CON PROGRESION DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB.

Concentración/es: 25 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 25 mg.

§, Excipientes: MANITOL 42.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, COLOR ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses





2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25°C,
PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BENDAM 100.

Clasificación ATC: L01AA09.

Indicación/es autorizada/s: LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (LLC): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA. LA EFICACIA EN RELACION CON PRIMERAS LINEAS DE TERAPIA FUERA DEL CLORAMBUCILO AUN NO HA PODIDO SER ESTABLECIDA. LINFOMA NO HODGKIN (LHN): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE DE CELULAS B CON PROGRESION DURANTE O DENTRO DE LOS SEIS MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O CON UN REGIMEN CONTENIENDO RITUXIMAB.

Concentración/es: 100 mg de BENDAMUSTINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: MANITOL 170 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, COLOR ÁMBAR, TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL.

Presentación: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA NO MAYOR A 25°C, PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **56865**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 SEP 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5630**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.