

ramiza

Bendamustina Clorhidrato 25 mg y 100 mg Liofilizado inyectable

FÓRMULAS

Cada vial de **ramiza** 25 contiene: Clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) 25 mg; Exc. c.s.
Cada vial de **ramiza** 100 contiene: Clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) 100 mg; Exc. c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

- **ramiza** está indicado en el tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- **ramiza** se administra como monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- **ramiza** está indicado en el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Farmacodinamia.

El clorhidrato de bendamustina y sus derivados actúan a través de unión covalente con fracciones nucleofílicas ricas en electrones, llevando a la muerte celular a través de múltiples vías. bendamustina es activo contra células quiescentes y en división.

bendamustina es un agente alquilante bifuncional (un análogo de las mostazas nitrogenadas). La estructura se caracteriza por un grupo de mostaza nitrogenada unida a su núcleo benzimidazol, con un residuo de ácido butanoico en posición 2. Esta configuración general reduce la toxicidad de las fracciones de mostaza nitrogenada. El residuo de ácido butanoico imparte solubilidad acuosa a través de la formación de sal clorhídrica.

La actividad alquilante de las mostazas nitrogenadas de bendamustina está relacionada con la unión cruzada de la cadena de ADN simple y doble. El anillo benzimidazólico puede presentar también actividad antagonistas de las purinas y de los amino ácidos, a pesar de que la contribución de este efecto a la actividad antitumoral no ha sido claramente demostrada.

In vitro, bendamustina produjo más roturas de ADN de doble cadena que otros agentes alquilantes, incluido carmustina, ciclofosfamida, y melfalán. La rotura de las hebras fue también más duradera con bendamustina.

FARMACOCINÉTICA

bendamustina Clorhidrato presenta un Vd de 20 a 25 L, con una unión a proteínas plasmáticas en su uso intravenoso de 90% o mayor. bendamustina clorhidrato sufre hidrólisis hepática a través del CYP1A2, obteniéndose como metabolito activo el beta-hidroxiBendamustina. El Clorhidrato de bendamustina se elimina en la heces aproximadamente en un 90%, con una vida media de eliminación para el compuesto principal de aproximadamente 40 minutos, para el metabolito 3 (M3) y para el metabolito 4 (M4) 30 minutos.

Insuficiencia renal: CLCr menor a 40 mL/min, no utilizar.

Insuficiencia hepática moderada a severa: no utilizar.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen:

Dermatológicos: dolor en el sitio de punción (6%), prurito (5%-6%), erupción (8%-16%).

Endocrinológicos y metabólicos: adelgazamiento (7%-18%).

Gastrointestinales: constipación (29%), diarrea (9%-37%), pérdida de apetito (23%), náusea (20%-75%), estomatitis (15%), vómitos (16%-40%).

Neurológicos: cefalea (21%).

Respiratorio: tos (4%-22%), disnea (16%).

Hematológicos: anemia (88%-89%), leucopenia (61%-94%), linfopenia (68%-99%), neutropenia (75%-86%), trombocitopenia (77%-86%).

Otros: deshidratación (14%), fatiga (9%-57%).

Los efectos adversos en su mayoría han sido reportados en forma aislada o con una muy baja frecuencia, siendo destacados por su gravedad.

Cardiovasculares: crisis hipertensiva.

Dermatológicos: toxicidad dermatológica, extravasación en el sitio de la inyección, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Endocrinológico y metabólicos: hiperuricemia (7%).

Hematológicos: leucemia mieloide aguda, neutropenia (6%), síndrome mielodisplásico o mielosupresión.

PRO337002-03/11/17

Inmunológicos: anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad (5%), enfermedades infecciosas, sepsis y shock séptico. Insuficiencia renal.

Respiratorio: carcinoma bronquial de células escamosas.

Otros: síndrome de lisis de tumor.

POSOLOGÍA

Reconstituya cada vial de **ramiza** 25 en 5 mL de agua para preparaciones inyectables, agitando.

Reconstituya cada vial de **ramiza** 100 en 20 mL de agua para preparaciones inyectables, agitando.

El concentrado reconstituido de **ramiza** contiene 5 mg de bendamustina clorhidrato por mL y es una solución clara e incolora.

Dilución

Ver: MANIPULACIÓN, RECONSTITUCIÓN, DILUCIÓN Y ELIMINACIÓN.

Adultos.

Debe administrarse **ramiza** por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos. La perfusión debe realizarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

Una pobre función de la médula ósea se relaciona con un aumento de la toxicidad hematológica inducida por la quimioterapia. No se instaurará el tratamiento si la cifra de leucocitos es < 3.000/μl o si la de plaquetas es < 75.000/μl.

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica.

ramiza a una dosis de 100 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Leucemia linfocítica crónica, toxicidad hematológica: grado 3 o mayor, reducir a 50 mg/m² los días 1 y 2 por ciclo; si la toxicidad grado 3 ocurre, reducir a 25 mg/m² la dosis de **ramiza** los días 1 y 2 de cada ciclo; se debe considerar la re-escalación.

Leucemia linfocítica crónica, toxicidad no-hematológica: grado 3 o mayor, reducir a una dosis de **ramiza** de 50 mg/m² el día 1 y 2 por ciclo, se debe considerar la re-escalación de la dosis.

Monoterapia para los linfomas no-Hodgkin indolentes refractarios a rituximab.

ramiza a una dosis de 120 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 3 semanas.

Linfoma no-Hodgkin, toxicidad hematológica: grado 4, reducir la dosis de **ramiza** a 90 mg/m² los días 1 y 2 por ciclo; si ocurre toxicidad grado 4 se debe reducir la dosis a 60 mg/m² los días 1 y 2 por ciclo.

Linfoma no-Hodgkin, toxicidad no-hematológica: grado 3 o mayor, reducir la dosis de **ramiza** a 90 mg/m² los días 1 y 2 por ciclo; si la toxicidad no-hematológica grado 3 o mayor re-ocurre se debe reducir la dosis a 60 mg/m² en días 1 y 2 por ciclo.

Mieloma múltiple

ramiza a dosis de 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2 y prednisona 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4; cada 4 semanas.

Pediatría.

La eficacia no ha sido establecida en niños.

Insuficiencia hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve (bilirrubina sérica < 1,2 mg/dl). Se recomienda reducir la dosis en un 30 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina sérica de 1,2 a 3,0 mg/dl). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (valores de bilirrubina sérica >3,0 mg/dl).

Insuficiencia renal

Basándose en los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 10 mL/min. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada.

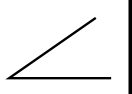
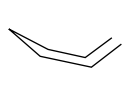

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la bendamustina o al manitol.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática severa.
- Ictericia.
- Supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma (reducción de la cifra de leucocitos < 3.000/μl o de la de plaquetas < 75.000/μl).
- Cirugía mayor en los 30 días anteriores del inicio del tratamiento.
- Infecciones, sobre todo si se acompañan de leucocitopenia.
- Vacunación frente a fiebre amarilla.

PRECAUCIONES

- Se han reportado raramente reacciones anafilácticas luego de la segunda infusión y subsecuentes. Se recomienda controlar dicha eventualidad y discontinuar el tratamiento en caso de reacciones alérgicas grado 3 o 4.
- Se han reportado extravasaciones que han resultado en hospitalización, se recomienda control.
- Insuficiencia hepática moderada: no se recomienda su utilización.
- Infección (por ej.: neumonía y sepsis) que resulta en hospitalización, shock séptico y muerte han sido reportados debido al riesgo incrementado de mielosupresión posterior al tratamiento.
- Reacciones de la infusión, potencialmente severas, ocurrieron típicamente durante la primera infusión. Se debe controlar y realizar pre tratamiento. Discontinuar el tratamiento o no reiniciar en caso de reacciones de infusión grado 3 o 4.

PRO337002 Ramiza PZA MLB

CÓDIGO	SOPORTE	FORMATO	PLEGADO	ACTUALIZACIÓN	APROBACIÓN
PRO337002	PAP	145 x 210 1 Tinta Pantone = Negro	 1) 210 mm al medio	03/11/17	03/11/17
hM Creativos		Negro	 2) 105 mm en tres partes iguales		

- Se han reportado enfermedades malignas y premalignas (por ej.: síndrome mielodisplásico, desórdenes mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda, y carcinoma bronquial).
- Se ha reportado mielosupresión por lo que se recomienda controlar y realizar ajustes de dosis.
- Insuficiencia renal severa (CLCr menos que 10 mL/min): no se recomienda el uso.
- Insuficiencia renal leve a moderada: utilice con precaución.
- Reacciones de piel severa (por ej.: erupción, exantema bulloso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces fatales, han sido reportados. El riesgo aumentado es en pacientes recibiendo concomitantemente alopurinol o rituximab. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento debido a reacciones en piel severa o progresiva.
- Se ha reportado síndrome de lisis de tumor, usualmente durante los primeros ciclos de tratamiento lo que puede llevar a falla renal y muerte, se recomienda control ante la eventualidad de aparición de esta complicación.
- Anticoncepción: bendamustina clorhidrato es teratógeno y mutágeno. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Los varones no deben procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Antes de recibir tratamiento con bendamustina clorhidrato, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.
- Pacientes con trastornos cardíacos: durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio, se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG seriados.
- Náuseas, vómitos: se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

INTERACCIONES

- Cuando se combina bendamustina clorhidrato con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto sobre la médula ósea de bendamustina clorhidrato y/o de los medicamentos administrados simultáneamente. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de bendamustina clorhidrato.
- La combinación de bendamustina clorhidrato con ciclosporina o tacrolimus puede provocar una excesiva inmunosupresión, con riesgo de linfoproliferación.
- Los citostáticos pueden reducir la formación de anticuerpos tras la vacunación con virus vivos, y aumentar el riesgo de infección, lo que puede llevar a un resultado fatal. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente.
- El metabolismo de bendamustina clorhidrato incluye a la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450, por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría D del embarazo de la FDA (todos los trimestres). Si bien existe evidencia positiva de riesgo fetal, su uso puede ser aceptable a pesar del riesgo (por ej.: si el medicamento se requiere en una situación de riesgo de vida o para una enfermedad seria para la cual no pueden ser utilizados medicamentos más seguros). Por lo tanto, si se utiliza bendamustina durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe informarse del riesgo inherente a la utilización de este medicamento durante este período y evaluar el riesgo-beneficio de su utilización.

Lactancia

No se conoce si bendamustina es excretada en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, la decisión debe realizarse entre discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con este medicamento, considerando la importancia del medicamento para la madre.

SOBREDOSIS E INTOXICACIÓN

Si bien los datos son limitados, se espera que los efectos tóxicos sean una extensión de los efectos adversos. Ha sido reportada depresión severa retardada de la médula ósea posteriormente a una sobredosis de lomustina. Otros efectos han incluido: hepatomegalia y aumento retardado de los ganglios linfáticos, dolor abdominal, ileitis, aumento de las enzimas hepáticas, cambios en el estado mental y taquipnea posteriormente a una sobredosis de lomustina. Los efectos adversos de las nitrosureas incluyen: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, erupción y prurito) han ocurrido con el tratamiento con nitrosureas, pero se han reportado en forma rara reacciones anafilactoides. La mielosupresión es común, el síndrome de lisis tumoral puede causar falla renal. Las erupciones son comunes. También puede observarse hipotensión, taquicardia e isquemia miocárdica. Trombocitopenia y granulocitopenia son comunes. Puede desarrollarse toxicidad pulmonar.

Rango de toxicidad de las nitrosureas

Un paciente sobrevivió a una sobredosis de lomustina de 600 mg vía oral durante 15 días ocurriendo toxicidad de la médula ósea retardada. Dos pacientes sobrevivieron a una dosis de 800 mg de lomustina a lo largo de 5 días experimentando ambos pacientes mielosupresión. Un

PRO337002-03/11/17

adulto murió a raíz de falla multiorgánica sistémica luego de ingerir 1400 mg de lomustina. En caso de bendamustina la dosis máxima unitaria reportada fue de 280 mg/m² con muchos pacientes desarrollando cambios electrocardiográficos y prolongación del intervalo QT.

Tratamiento de la sobredosis e intoxicación por nitrosureas

El tratamiento se realiza con criterio sintomático y de soporte de las funciones vitales.

Se debe considerar la utilización de carbón activado posteriormente a la exposición oral.

En caso de mielosupresión se debe administrar factor estimulante de las colonias de granulocitos, filgrastim 5 mcg/kg/día subcutáneo o IV en 15 a 30 minutos.

En caso de náuseas y vómitos tratar con antieméticos.

Realizar control del hematocrito, conteo de plaquetas, conteo total de leucocitos con discriminación diferencial, función renal, enzimas hepáticas y controlar el estado respiratorio.

Si se presenta una injuria por extravasación se debe discontinuar la infusión, aplicar calor moderado local, controlar la aparición de signos de necrosis o infección en el sitio de extravasación y tratar como una quemadura térmica.

PRESENTACIONES

ramiza 25: vial de 10 mL color ambar conteniendo liofilizado inyectable de bendamustina Clorhidrato 25 mg.

ramiza 100: vial de 25 mL color ambar conteniendo liofilizado inyectable de bendamustina Clorhidrato 100 mg.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 °C y 30 °C en envase original, protegido de la luz.

MANIPULACIÓN, RECONSTITUCIÓN, DILUCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y ELIMINACIÓN

Al manipular bendamustina se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosas (utilizar guantes y ropa protectora). Si se contamina una parte del cuerpo, se lavará cuidadosamente con agua y jabón; los ojos se lavarán con solución salina fisiológica.

Las mujeres embarazadas no deben manipular citostáticos. El polvo para concentrado para solución para perfusión se reconstituirá con agua para inyectables, se disolverá en solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) y a continuación se administrará mediante perfusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

Reconstituya cada vial de ramiza 25 en 5 mL de agua para preparaciones inyectables, agitando.

Reconstituya cada vial de ramiza 100 en 20 mL de agua para preparaciones inyectables, agitando.

El concentrado reconstituido contiene 5 mg de bendamustina clorhidrato por mL y es una solución clara e incolora.

Nada más obtener una solución clara (habitualmente después de 5 a 10 minutos), diluir inmediatamente la dosis total recomendada de bendamustina en solución de NaCl al 0,9 %, para conseguir un volumen final de 500 mL aproximadamente.

bendamustina debe diluirse en solución de NaCl al 0,9 % y no con ninguna otra solución inyectable.

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos. La solución obtenida puede conservarse refrigerada (temperatura 2 -8 °C) durante 24 hs y hasta 3 horas a temperatura entre 15 y 30 °C.

Los viales son para un solo uso. Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse con arreglo a la normativa local.

Nota: Todo medicamento es potencialmente tóxico. En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T. Teléfono: 1722

PRODUCTO MEDICINAL

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30 °C EN ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ**

En caso de cualquier inconveniente con el uso de nuestro producto (falta de eficacia, efecto adverso, uso durante el embarazo, sospecha de falsificación o error en la dispensación), póngase en contacto con nosotros en nuestra página: www.cimlatam.com o envíenos un correo electrónico a contacto@cimlatam.com.

Toda la información enviada a través de este sitio respetará la confidencialidad según estándares internacionales y será evaluada minuciosamente por nuestros expertos.

Venta bajo receta profesional

Fabricado por: **Laboratorio Kemex S.A.** Buenos Aires, Argentina

Para Mega Labs S.A.
Ruta 101, Km. 23.500 Canelones, Uruguay

Comercializado y Distribuido por Roemmers S.A.

Atención Personalizada a Profesionales y Usuarios

0800-3000 Lunes a Viernes de 9 a 17 hs.

www.roemmers.com.uy



PRO337002 Ramiza PZA MLB

CÓDIGO	SOPORTE	FORMATO	PLEGADO	ACTUALIZACIÓN	APROBACIÓN
PRO337002	PAP	145 x 210		03/11/17	03/11/17
hM Creativos		1 Tinta Pantone = Negro			
		Negro			