

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	RAMIZA® 100
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio ámbar.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	MEGA LABS S.A., Canelones, Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	<b>M19-016-L01</b>
<b>Fecha de Inscripción:</b>	<b>3 de abril 2019</b>
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Clorhidrato de bendamustina (como monohidrato)	100,0 mg
Manitol	
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

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.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la bendamustina o al manitol.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia hepática severa (bilirrubina sérica > 3,0 mg/dl).

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:**

Ver advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los pacientes tratados con bendamustina clorhidrato pueden experimentar mielosupresión. En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se vigilará el hemograma (leucocitos, plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) al menos una vez a la semana. Antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento, se recomienda que el paciente presente la cifras siguientes: Recuento de leucocitos > 4.000/μl o recuento de plaquetas > 100.000/μl.

Se han producido infecciones graves y mortales con bendamustina clorhidrato, incluyendo infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). Los pacientes que presentan neutropenia o linfopenia tras el tratamiento con bendamustina clorhidrato son más susceptibles a las infecciones. A lo largo del tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas respiratorios. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen lo antes posible nuevos signos de infección, incluso fiebre o síntomas respiratorios.

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos después de recibir bendamustina clorhidrato. En algunos casos se produjo un fallo hepático agudo o la muerte. Antes de iniciar el tratamiento con bendamustina clorhidrato se debe determinar si los pacientes padecen infección por VHB. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un resultado positivo en el test para hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y en pacientes que dieron positivo en el test para infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con bendamustina hidrocloreuro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento.

Se han notificado algunas reacciones cutáneas. Estas reacciones incluyen erupciones cutáneas, reacciones cutáneas tóxicas y exantema bulloso. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidérmica Tóxica (NET), algunos mortales, con el uso de bendamustina. Al combinar bendamustina con otros agentes antineoplásicos se produjeron algunos acontecimientos, por lo que la relación es dudosa. Cuando se producen reacciones cutáneas, pueden ser progresivas y aumentar de intensidad si se mantiene el tratamiento. Si las reacciones cutáneas son progresivas, se suspenderá la administración de bendamustina con carácter transitorio o definitivo. Si se sospecha que existe una relación entre las reacciones cutáneas graves y bendamustina clorhidrato, se suspenderá el tratamiento.

Durante el tratamiento con bendamustina clorhidrato se monitorizará estrechamente la concentración sanguínea de potasio y se administrarán suplementos de potasio si éste baja de 3,5 mEq/l, y se realizarán ECG.

Se puede administrar un antiemético para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos.

En pacientes de ensayos clínicos se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) asociados al tratamiento con bendamustina. Este trastorno suele empezar en las 48 horas siguientes a la primera administración de bendamustina y, si no se actúa, puede producir una insuficiencia renal y la muerte. Antes de iniciar el tratamiento se deben considerar medidas preventivas como mantener una adecuada hidratación, vigilar estrechamente los parámetros de bioquímica sanguínea, sobre todo las concentraciones de potasio y ácido úrico, y el uso de agentes hipouricémicos (alopurinol y rasburicasa). Se han comunicado unos pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica cuando bendamustina y alopurinol se administraron de forma concomitante.

Las reacciones a la perfusión de bendamustina han sido frecuentes en los ensayos clínicos. Los síntomas suelen ser leves e incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupciones cutáneas. En casos excepcionales se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves. Después del primer ciclo de tratamiento, se debe preguntar a los pacientes por los síntomas indicativos de reacciones a la perfusión. En los pacientes que hayan experimentado previamente reacciones a la perfusión y que vayan a recibir más ciclos, se debe considerar adoptar medidas de prevención para prevenir las reacciones graves, como la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes que experimentaron reacciones alérgicas de grado 3 o peores normalmente no se les volvió a aplicar el tratamiento.

Bendamustina 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, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

Si se produce una extravasación, la inyección deberá detenerse de inmediato. Se retirará la aguja tras una breve aspiración. A continuación se enfriará la zona de tejido afectada. Se elevará el brazo. No está claro que un tratamiento adicional, como el uso de corticosteroides, sea beneficioso.

Se han reportado enfermedades malignas y premalignas (por ej.: síndrome mielodisplásico, desórdenes mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial).

## Uso en poblaciones especiales

### 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.

### Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes con bendamustina.

### Pacientes de edad avanzada

No hay evidencias que indiquen la necesidad de ajustar la posología en los pacientes de edad avanzada.

**Efectos indeseables:**

Al igual que todos los medicamentos, ramiza puede producir efectos no deseados.

Las frecuencias están definidas según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Infección sin especificar, infecciones oportunistas (que incluye Herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B); leucopenia sin especificar, trombocitopenia; cefalea; náuseas, vómitos; inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia; reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea.

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Síndrome de lisis tumoral; hemorragia, anemia, neutropenia; hipersensibilidad sin especificar; insomnio, mareo; disfunción cardíaca como palpitaciones, angina de pecho, arritmia; hipotensión, hipertensión; disfunción pulmonar; diarrea, estreñimiento, estomatitis; alopecia, trastornos cutáneos sin especificar; amenorrea; dolor, escalofríos, deshidratación, anorexia; elevación de la alanina transaminasa (ALT), elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la bilirrubina, hipopotasemia.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ ): Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda; pancitopenia; derrame pericárdico.

Raras ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ ): sepsis; insuficiencia de médula ósea; reacción anafiláctica, reacción anafilactoide; somnolencia, afonía; insuficiencia circulatoria aguda; eritema, dermatitis, prurito, erupción maculopapulosa.

Muy raras ( $< 1/10.000$ ): Neumonía atípica primaria; hemólisis; shock anafiláctico; disgeusia, parestesias, neuropatía sensitiva periférica, síndrome anticolinérgico, trastornos neurológicos, ataxia, encefalitis; Taquicardia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca; flebitis; fibrosis pulmonar; esofagitis hemorrágica, hemorragia digestiva; infertilidad; fallo multiorgánico.

Frecuencia no conocida: Fibrilación auricular; insuficiencia hepática; Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET); fallo renal.

**Posología y modo de administración:**

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 cualificado 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  $< 3.000/\mu\text{l}$  o si la de plaquetas es  $< 75.000/\mu\text{l}$ .

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica.

RAMIZA a una dosis de  $100 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, los días 1 y 2; cada 4 semanas.

Leucemia linfocítica crónica, toxicidad hematológica: grado 3 o mayor, reduce a  $50 \text{ mg/m}^2$  los días 1 y 2 por ciclo; si la toxicidad grado 3 recurre, reducir a  $25 \text{ mg/m}^2$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 por ciclo; si ocurre toxicidad grado 4 se debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> en días 1 y 2 por ciclo.

Mieloma múltiple

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

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacción in vivo.

Cuando se combina bendamustina con agentes mielosupresores, se puede potenciar el efecto de bendamustina y/o de los medicamentos administrados simultáneamente en la médula ósea. Cualquier tratamiento que reduzca el estado funcional del paciente o que deteriore la función de la médula ósea puede aumentar la toxicidad de bendamustina.

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

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

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

Por tanto, existe un potencial de interacción con los inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino, aciclovir y cimetidina. Tienen el potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de bendamustina y disminuir las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos. Los inductores de CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol, el hábito de fumar) tienen el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de bendamustina y aumentar las concentraciones en plasma de sus metabolitos activos. Por lo cual, debe tenerse precaución, o considerar tratamientos alternativos si es necesario un tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de CYP1A2.

Basándose en datos in vitro, no es probable que la bendamustina inhiba el metabolismo a través de isoenzimas CYP CYP1A2, 2C9 / 10, 2D6, 2E1, o 3A4 / 5, o para inducir el metabolismo de sustratos de enzimas citocromo P450.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Bendamustina 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, deberán asesorarse sobre la conservación de espermatozoides, porque puede producirse una esterilidad irreversible.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Para mayor información sobre el manejo de la sobredosis o la administración no intencional, consultar al centro de información toxicológica de referencia.

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 la sobredosis de lomustina (otra nitrosourea). Otros efectos han incluido: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad.

Los efectos adversos de las nitrosureas incluyen: reacciones de hipersensibilidad (fiebre, erupción y prurito), 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, aumento retardado del hígado y de los ganglios linfáticos, dolor abdominal, ileítis, aumento de las enzimas hepáticas, cambios en el estado mental y taquipnea posteriormente a una sobredosis de lomustina.

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 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/m<sup>2</sup> con muchos pacientes desarrollando cambios electrocardiográficos isquémicos y prolongación del intervalo QT.

Medidas

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

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

No existe un antídoto específico. Se puede hacer un trasplante de médula ósea y administrar transfusiones (plaquetas, concentrados de eritrocitos) o factores de crecimiento hematológicos, como medidas eficaces para controlar las reacciones adversas hematológicas.

Bendamustina clorhidrato y sus metabolitos son dializables en pequeña medida.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes alquilantes

Código ATC: L01AA09

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.

Bendamustina ha inducido apoptosis de líneas de células B de leucemia linfocítica crónica. Los efectos sinérgicos en la apoptosis fueron observados con rituximab combinada con bendamustina en líneas celulares de linfoma in vitro, y en células ex vivo en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Después de 30 minutos de perfusión i.v., el volumen de distribución central fue de 19,3 L. El volumen de distribución en el estado de equilibrio, tras la administración de un bolus i.v. fue de 15,8 a 20,5 litros. Más del 95 % del principio se une a las proteínas plasmáticas (fundamentalmente a la albúmina).

Una importante vía de eliminación de bendamustina es la hidrólisis a monohidroxi- y dihidroxi-bendamustina.

En la formación de N-desmetil-bendamustina y gamma-hidroxi-bendamustina por metabolismo hepático interviene la isoenzima (CYP) 1A2 del citocromo P450. Otra vía importante del metabolismo de bendamustina es la conjugación con glutatión.

Aproximadamente el 20 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en 24 horas. Los compuestos eliminados por la orina, ordenados en función de las cantidades eliminadas, fueron: monohidroxi-bendamustina > bendamustina > dihidroxi-bendamustina > metabolito oxidado > N-desmetilbendamustina. En la bilis se eliminan principalmente los metabolitos polares.

No hubo diferencias significativas con los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto a la  $C_{m\acute{a}x}$ , la  $t_{m\acute{a}x}$ , el AUC, la  $t_{1/2\beta}$ , el volumen de distribución y el aclaramiento. El AUC y el aclaramiento corporal total de bendamustina se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica.

La semivida de eliminación  $t_{1/2\beta}$  en 12 pacientes, después de 30 minutos de perfusión i.v. de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, fue de 28,2 minutos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Manipulación, Reconstitución, Dilución, administración y eliminación:

**Manipulación**

Al manipular Bendamustina se evitará inhalarlo y que entre en contacto con la piel o las mucosa (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 9mg/ml (0,9 %) y a continuación se administrará mediante perfusión intravenosa. Se deben aplicar técnicas asépticas.

## Reconstitución

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

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

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

## Dilución

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.

## Administración

La solución se administra en perfusión intravenosa durante 30 a 60 minutos.

La solución obtenida puede conservarse refrigerada (temperatura 2-8°C) durante 24 horas y hasta 3 horas a temperatura menor a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución obtenida debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2- 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

## Eliminación

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

**Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril 2019.**