

SCM18706  
06/04/17

**Venezuela:** Indicación y Posología: A juicio del facultativo.  
**Advertencias:** Antes de administrar este producto leer el prospecto interno. Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.  
No exceda la dosis prescrita.  
**Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula.  
Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° E.F., con prescripción facultativa  
Farm. Pat: Dra. Mirella Restifo  
Importado y distribuido por LABORATORIOS KLINOS S.A.  
RIF: J-00021495-6,  
Caracas, Venezuela. Tlf: (212) 700-76-93

Registros Sanitarios:  
Colombia: INVIMA ;  
Ecuador: ; CUM.

ESPACIO  
RESERVADO PARA  
CODIGO DE BARRAS



ramiza  
100

Bendamustina  
Clorhidrato 100 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN  
INTRAVENOSA  
POLVO LIOFILIZADO  
PARA PREPARAR  
SOLUCIÓN INYECTABLE

- 1 vial  
Expendio bajo  
receta médica



**Fórmula:** Cada vial contiene: Clorhidrato de Bendamustina (como monohidrato) 100 mg; Exc.: Mantol c.s.  
**Dosificación:** Según prescripción médica.  
**PRODUCTO MEDICINAL**  
**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
Fabricado: Laboratorio KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina  
Etiquetado y Acondicionado secundario: Mega Labs S.A., Canelones, Uruguay.  
Para: Mega Labs S.A., Ruta 101, Km. 23.500 Canelones, Uruguay  
**Colombia:** Importado y distribuido por Scandinavia Pharma Ltda, Calle 106 N° 18 A - 45, Bogotá D.C. Colombia. PBX: 6461700  
**Ecuador:** Para Roemmers S.A. Importado y distribuido por Roemmers S.A. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Uso exclusivo del médico especialista. Contraindicado en el embarazo o cuando se supone su existencia.  
**Paraguay:** Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C  
Representado en Paraguay por Lab. ROEMMERS S.A.C.I.  
Pitiantuta 613 esq. Juan de Salazar.  
Teléfono: 210779  
Regente: Q.F. María R. Iraia.  
Reg. Prof.: N° 1406  
Venta autorizada por la Dirección de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S. Certificado N° 21137-01-EF

CONSERVAR A TEMPERATURA  
NO MAYOR A 30°C. EN ENVASE  
ORIGINAL. PROTEGIDO DE  
LA LUZ



ramiza  
100  
Bendamustina  
Clorhidrato 100 mg

ramiza  
100

Bendamustina  
Clorhidrato 100 mg

VÍA DE ADMINISTRACIÓN  
INTRAVENOSA  
POLVO LIOFILIZADO  
PARA PREPARAR  
SOLUCIÓN INYECTABLE

- 1 vial  
Expendio bajo  
receta médica



Lote: - Vence:  
Fecha de fabricación:

Ramiza 100 x 1 vial - SCM18706

2 tintas = Pantone 100 C + Pantone NEGRO

CÓDIGO	FORMATO	ACTUALIZACIÓN	APROBACIÓN	TROQUEL N°	SOPORTE
SCM18706	74x34x32	06/04/17		ROE-0028	EST

DISÑO GRAFICO DIGITAL HM CREATIVOS

100 C

NEGRO

BARNIZ ACUOSO

**ramiza 100**

**Bendamustina Clorhidrato 100 mg**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA  
POLVO LIOFILIZADO  
PARA PREPARAR SOLUCIÓN INYECTABLE



iclos

Fórmula: Cada vial contiene: Clorhidrato de Bendamustina (como monohidrato) 100 mg; Exc. Manitol c.s.  
Conservar a temperatura inferior a 30 °C, en envase original, protegido de la luz  
Fabricado: **Laboratorio KEMEX S.A.**, Buenos Aires, Argentina  
Etiquetado y Acondicionado secundario: **Mega Labs S.A.**, Canelones, Uruguay.  
Para: **Mega Labs S.A.**, Ruta 101, Km. 23.500 Canelones, Uruguay  
Reg. Sanitarios: Colombia: INVIMA; Ecuador: ; Venezuela: E.F.

SCM18707-06/04/17

Lote:  
Vence:  
Fecha de fabricación:

Sector con barniz

15 mm  
sin barniz

## Ramiza 100 - SCM18707

1 tinta = Pantone NEGRO

CÓDIGO <b>SCM18707</b>	FORMATO <b>80x25</b>	ACTUALIZACIÓN <b>06/04/17</b>	APROBACIÓN	SOPORTE <b>BOPP</b>
DEBOBINADO POSICIÓN 4 (R4)	TAMAÑO ENVASE <b>25 CC</b>	COLOR ENVASE <b>AMBAR</b>	MATERIAL ENVASE <b>VIDRIO</b>	TROQUEL CON ESQUINAS REDONDEADAS

**DISEÑO GRAFICO DIGITAL HM CREATIVOS**

**NEGRO**

**BARNIZ UV**

# ramiza

## Bendamustina Clorhidrato 25 mg y 100 mg

### Polvo liofilizado para preparar solución inyectable

### Vía de administración intravenosa

#### FÓRMULAS

Cada vial de ramiza 25 contiene: Clorhidrato de Bendamustina (como monohidrato) 25 mg; Exc. Manitol c.s.

Cada vial de ramiza 100 contiene: Clorhidrato de Bendamustina (como monohidrato) 100 mg; Exc. Manitol 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:** CrCl 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 y mielosupresión.

**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 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/μl o si la de plaquetas es < 75.000/μl.

Monoterapia para la leucemia linfocítica crónica.

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

Leucemia linfocítica crónica, toxicidad hematológica: grado 3 o mayor, reducir a 50 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 por ciclo; si la toxicidad grado 3 recurre, reducir a 25 mg/m<sup>2</sup> 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.

Pediatría.

La eficacia no ha sido establecida en niños.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la bendamustina o al manitol.

- Embarazo y lactancia.

- Insuficiencia hepática severa.

#### 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.

SCM18704-05/04/17

## Ramiza Roemmers - SCM18704

1 tinta = NEGRO

CÓDIGO SCM18704	FORMATO 145x210	ACTUALIZACIÓN 05/04/17	APROBACIÓN	SOPORTE PAP	PLEGADO
DISEÑO GRAFICO DIGITAL HM CREATIVOS					
NEGRO					

- 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.
- Se han reportado enfermedades malignas y premalignas (por ej.: síndrome mielodisplásico, disórdenes 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 (CrCl 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.

#### 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 periodo 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, ileítis, 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 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 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:** Cajas conteniendo 1 vial ámbar con polvo liofilizado de Bendamustina clorhidrato 25 mg.

**ramiza 100:** Cajas conteniendo 1 vial ámbar con polvo liofilizado de Bendamustina clorhidrato 100 mg.

#### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor a 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 horas y hasta 3 horas a temperatura menor a 30 °C. Los viales son para un solo uso. Todo producto no utilizado o material residual debe desecharse con arreglo a la normativa local.

#### PRODUCTO MEDICINAL

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

##### Expendio bajo receta médica

Fabricado por: **Laboratorio KEMEX S.A.**, Buenos Aires, Argentina  
Etiquetado y Acondicionado secundario:

**Mega Labs S.A.**, Canelones, Uruguay.

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

**Colombia:** Importado y distribuido por Scandinavia Pharma Ltda.  
Calle 106 N° 18 A - 45. Bogotá D.C. - Colombia. PBX: 6461700

**Ecuador:** Para Roemmers S.A. Importado y distribuido por Roemmers S.A. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica

**Paraguay:** Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Representado en Paraguay por Lab. ROEMMERS S.A.C.I.

Pitiantuta 613 esq. Juan de Salazar. Teléfono: 210779

Regente: Q.F. María R. Irala. Reg. Prof.: N° 1406

Venta autorizada por la Dirección de Vigilancia Sanitaria

del M.S.P. y B.S. Certificado N°

**Venezuela:** NO EXCEDA LA DOSIS PRESCRITA

NO DESCARTE EL ESTUCHE

Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° E.F. , con prescripción facultativa

Importado y distribuido por LABORATORIOS KLINOS C.A.,  
Caracas, Venezuela. Tlf: (212) 700-76-93



iclos

SCM18704-05/04/17

## Ramiza Roemmers - SCM18704

1 tinta = NEGRO

CÓDIGO SCM18704	FORMATO 145x210	ACTUALIZACIÓN 05/04/17	APROBACIÓN	SOPORTE PAP	PLEGADO
DISEÑO GRAFICO DIGITAL HM CREATIVOS					
NEGRO					