

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENDUSTİNE 100 mg I.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda:

Etkin madde:

Bendamustin hidroklorür100 mg

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde ml başına 2,5 mg bendamustin hidroklorür elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon

Beyaz renkli, homojen liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

17 p delesyonu veya TP53 mutasyonu negatif olup komorbiteleri nedeniyle fludarabin bazlı tedaviye uygun olmayan yeni tanı veya relaps/refrakter kronik lenfosittik lösemi hastalarında tek başına veya rituksimab ile kombine halde uygulanır.

65 yaş üzerinde olup otolog kök hücre transplantasyonu için uygun olmayan ve nöropati nedeniyle bortezomib veya talidomid içeren rejimler uygulanamayan ISS evre III multiple miyelom olgularının tedavisinde prednizolon ile kombine halde uygulanır.

Ritüksimab içeren tedaviler esnasında veya ilk 6 ayı içinde progresyon gelişmiş olan indolent non-hodgkin lenfoma olgularının tedavisinde tek başına veya rituksimab ile kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Düşük kemik iliği işlevi artmış kemoterapi nedenli hematolojik toksisite ile ilişkilidir. Eğer lökosit ve/veya trombosit düzeyleri sırasıyla <3000/mikroL veya <75000/mikroL'nin altına düşerse tedaviye başlanmamalıdır.

Komorbideleleri nedeniyle kemoimmünoterapiye uygun olmayan kronik lenfositik lösemi hastalarının ilk sıra tedavisinde kullanımı:

İlk kürde 70 mg/m² dozunda, takip eden kürlerde tolere edilirse 90 mg/m² dozda 6 kür halinde uygulanır.

Ciddi komorbideteleri olan relaps veya refrakter kronik lenfositik lösemi hastalarında kullanımı:

İlk kürde 70 mg/m², takip eden kürlerde 90 mg/m² dozunda uygulanır.

Ritüksimab içeren tedaviler esnasında veya sonrasında progresyon gelişmiş olan non hodgkin lenfoma olgularının tedavisinde:28 günde bir 1. ve 2. günlerde 90 mg/m² dozda uygulanır.

Multipl miyelomanın ikinci sıra tedavisinde kullanımı:

Maksimum 100 mg/m² dozunda 4 haftada bir 1. ve 2. günlerde monoterapide veya kombine olarak kullanılır.

Lökosit veya trombosit düzeyleri sırasıyla <3000/mikroL veya <75000/mikroL'nin altına düşerse tedavi sonlandırılmalı veya ertelenmelidir. Lökosit düzeyleri >4000/mikroL ve trombosit düzeyi >100000/mikroL üzerine çıktığında tedaviye devam edilebilir.

Lökosit ve trombosit nadir düzeyine (en düşük seviye) 14-20 günde ulaşılır, rejenerasyon 3-5 hafta sonrasındır. Tedavisiz dönem sırasında sıkı kan takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hematolojik olmayan toksisite durumunda doz azaltımı bir önceki siklusteki en kötü OTK (ortak toksisite kriteri) derecesi baz alınarak yapılmalıdır. OTK 3. derece toksisite durumunda %50'lik bir doz azaltımı önerilir. OTK 4. derece toksisite durumunda ise tedaviye ara verilmesi önerilir.

Bir hastadaki dozun düzenlenmesi gerekirse, devam eden siklüslerin 1. ve 2. gününde bireysel olarak hesaplanan düşük doz verilmelidir.

Hazırlama ve uygulama ile ilgili yönergeler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Uygulama şekli:

30-60 dakika süren intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

İnfüzyon kemoterapötik ajanların kullanımında uzman ve deneyimli bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Farmakokinetik verilere göre hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (serum bilirübin <1,2 mg/dL) herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Orta seviyeli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (serum bilirübin 1,2-3 mg/dL) ise %30'luk bir doz azaltımı önerilir.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarla (serum bilirübin düzeyin >3 mg/dL) ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Farmakokinetik verilere göre kreatinin klirensi >10mL/dk olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili deneyimler sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda veya adolesanlarda bendamustin kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerektiğine dair herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

BENDUSTİNE aşağıda yer alan şu durumlar dahilinde kullanılmamalıdır:

- Bendamustin veya BENDUSTİNE içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varlığında,
- Emzirme süresince,
- Ciddi karaciğer yetmezliği durumunda (serum bilirübin >3 mg/dL),
- Sarılık,
- Ciddi kemik iliği supresyonu ve ciddi kan tablosu değişimleri (sırasıyla <3000 /mikroL veya <75000 /mikroL'nin altına düşen lökosit ve/veya trombosit değerleri),
- Tedaviye başlamadan önceki 30 gün içinde majör cerrahi uygulaması,
- Enfeksiyonlar, özellikle lökopeni ile ilişkili olanlar,
- Sarı humma aşılması.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyelosupresyon

Bendamustin hidroklorür ile tedavi edilen hastalarda miyelosupresyon oluşabilir. Tedavi ile ilişkili miyelosupresyon durumunda lökositler, trombositler, hemoglobin ve nötrofiller en az haftalık olarak izlenmelidir. Bir sonraki tedavi siklusüne başlamadan önce şu parametrelerin elde edilmesi önemlidir: lökosit ve/veya trombosit değerleri sırasıyla >4000 /mikroL veya >100000 /mikroL.

Enfeksiyonlar

Pnömoni ve sepsisi içeren enfeksiyonlar raporlanmıştır. Nadir vakalarda enfeksiyon hastanede kalış, septik şok ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Bendamustin hidroklorür tedavisinin ardından nötropeni ve/veya lenfopeni ortaya çıkan hastalar enfeksiyona karşı daha duyarlı hale gelirler. Bendamustin tedavisinin ardından miyelosupresyon gelişen hastalara, ateş veya solunum semptomları da dahil olmak üzere herhangi bir enfeksiyon belirtisi ve semptomu söz konusu olması halinde hekimleriyle görüşmeleri tavsiye edilmelidir.

Cilt reaksiyonları

Birkaç cilt reaksiyonu raporlanmıştır. Bu olaylara döküntü, toksik cilt reaksiyonları ve bullöz egzema dahildir. Bunlardan bazıları bendamustin hidroklorür diğer antikanser ajanlarla eş zamanlı kullanım sonrası ortaya çıkmıştır, bu nedenle kesin ilişki bilinmemektedir. Cilt reaksiyonunun olduğu yerler başka tedavilerle progresif hale gelebilir ve şiddeti artabilir. Cilt reaksiyonları progresif hale gelirse, BENDUSTİNE durdurulmalı veya tamamen

kesilmelidir. Bendamustin hidroklorür ile ilişkili olduğundan şüphe edilen ciddi cilt reaksiyonlarında tedavi kesilmelidir.

Kalp rahatsızlıkları olan hastalar

Bendamustin hidroklorür ile tedavi sırasında potasyumun kan konsantrasyonları yakından izlenmelidir ve K^+ düzeyi $<3,5$ mEq/L olduğunda potasyum eklentisi verilmelidir ve EKG ölçümleri yapılmalıdır.

Bulantı, kusma

Bulantı ve kusmanın semptomatik tedavisi için bir antiemetik verilebilir.

Tümör lizis sendromu

Klinik çalışmalarda yer alan hastalarda bendamustin hidroklorür tedavisi ile ilişkili tümör lizis sendromu raporlanmıştır. İlk bendamustin hidroklorür dozundan sonraki 48 saat içinde başlama eğilimindedir ve müdahale olmazsa akut böbrek yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Yeterli sıvı hacmi ve kan kimyasının, özellikle potasyum ve ürik asit düzeylerinin yakından izlenmesi koruyucu önlemler içinde yer alır. Bendamustin hidroklorür tedavisinin ilk iki haftasında allopurinol kullanımı düşünülebilir ancak standart gereklilik değildir. Bununla birlikte bendamustin hidroklorür ve allopurinolün eş zamanlı kullanımı ile birkaç Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakası bildirilmiştir.

Anafilaksi

Bendamustin hidroklorüre karşı oluşan infüzyon reaksiyonları klinik çalışmalarda sıklıkla oluşmuştur. Semptomlar genellikle hafif olup, ateş, üşüme, kaşıntı ile döküntü içerir. Seyrek vakada ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar gelişir. Tedavinin ilk siklüsünden sonra hastalar infüzyonu hatırlatacak şekilde semptomlar hakkında sorgulanmalıdır. Daha önce infüzyon reaksiyonu deneyimleyen hastalarda ciddi reaksiyonları önlemek için antihistaminikler, antipiretikler ve kortikosteroidler dahil olmak üzere alınan önlemler sonraki siklüsler için de düşünülmelidir.

3. derece veya daha kötü alerjik tipte reaksiyonları deneyimleyen hastalarda, tedavi genel olarak tekrarlanmaz.

Kontrasepsiyon

Bendamustin hidroklorür teratojenik ve mutajeniktir.

Kadın hastalar tedavi süresince gebe kalmamalıdır. Erkek hastalar tedavi sırasında veya sonrasındaki 6 ay boyunca çocuk yapmamalıdır. Geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle bendamustin hidroklorür tedavisi öncesinde sperm koruma konusunda bilgi alınmalıdır.

Ekstravazasyon

Herhangi bir ekstravaza infüzyon derhal durdurulmalıdır. Kısa bir aspirasyon sonrasında enjektör çıkarılmalıdır. Sonrasında etkilenen doku bölgesine soğuk uygulanmalıdır. Kol

havaya kaldırılmalıdır. Kortikosteroid kullanımı gibi ek tedavilerin yararlılığı bilinmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In-vivo etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

BENDUSTİNE diğer miyelosupresif ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında, BENDUSTİNE ve/veya uygulanan diğer ilaçların kemik iliği üzerindeki etkisi artabilir. Hastanın performans durumunu düşüren veya kemik iliği işlevini bozan herhangi bir tedavi BENDUSTİNE toksisitesini artırabilir.

BENDUSTİNE'in siklosporin veya takrolimus ile eş zamanlı kullanımı lenfoproliferasyon riskinin eşlik ettiği aşırı immün baskılanma ile sonuçlanabilir.

Sitostatikler canlı virüs aşılması sonrasında antikör oluşumunu düşürebilir ve fatal sonuçlara yol açan enfeksiyon riskini artırabilir. Altta yatan hastalığı nedeniyle halihazırda immün sistemi baskılanmış olanlarda risk artar.

Bendamustin metabolizması sitokrom P450 (CYP)1A2 izoenzimini içerir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle fluvoksamin, asiklovir, siprofloksazin ve simetidin gibi CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim ihtimali mevcuttur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BENDUSTİNE tedavisinden önce ve sonra etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdır.

BENDUSTİNE ile tedavi edilen erkekler BENDUSTİNE ile tedavi süresince veya tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar çocuk sahibi olmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalar BENDUSTİNE tedavisine bağlı infertilite ihtimali nedeniyle tedavi öncesinde sperm koruma konusunda bilgi almalıdırlar.

Gebelik dönemi

BENDUSTİNE'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Klinik dışı çalışmalarda bendamustin hidroklorür embriyo-/fetoletal, teratojenik ve genotoksiktir (bkz. Bölüm 5.2). Gebelik süresince BENDUSTİNE kesin olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Anne fetus üzerindeki risk konusunda bilgilendirilmelidir. Gebelik sırasında BENDUSTİNE ile tedavi mutlak suretle gerekirse veya tedavi sırasında gebe kalınırsa hasta doğmamış çocuktaki riskler konusunda bilgilendirilmeli ve dikkatle izlenmelidir. Genetik inceleme imkanı değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Bendamustin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme dönemi boyunca BENDUSTİNE kontrendikedir. BENDUSTİNE tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Alkilleyici ajanlarla “özellikle diğer ilaçlarla kombinasyonunda” tedavi edilen erkek hastalarda zayıflamış spermatojenez, azospermi ve toplam jerminal aplazi bildirilmiştir. Bazı durumlarda spermatojenez, remisyonadaki hastalarda düzelebilir fakat bu durum, koruyucu kemoterapi kesildikten birkaç sene sonra oluşabilir. Hastalar, üreme kapasiteleri üzerindeki potansiyel riskleri konusunda uyarılmalıdırlar.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BENDUSTİNE'in araç ve makine kullanım yeteneği üzerine olan etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bununla birlikte BENDUSTİNE tedavisi ile ataksi, periferik nöropati ve uyku hali bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu semptomları yaşamaları halinde hastalar araç ve makine kullanımı gibi potansiyel olarak tehlike arz eden aktiviteleri gerçekleştirmemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bendamustin hidroklorür ile ilişkili çoğu advers reaksiyonlar, hematolojik advers reaksiyonlar (lökeni, trombositopeni), dermatolojik toksisiteler (alerjik reaksiyonlar), bünyesel semptomlar (ateş), gastrointestinal semptomlardır (bulantı, kusma).

Aşağıdaki tablo bendamustin hidroklorürün klinik çalışmalarından elde edilen verileri yansıtmaktadır.

| MedDRA sistem organ sınıfı | Çok yaygın ≥1/10 | Yaygın ≥1/100 ila <1/10 | Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100 | Seyrek ≥1/10000 ila <1/1000 | Çok seyrek <1/10000 |
|--|---------------------|-------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | BTB* enfeksiyon | | | Sepsis | Pnömoni primer atipik |
| (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar | | Tümör lizis sendromu | | | |
| Kan ve lenf sistemi | BTB* lökeni, | Hemoraji, anemi, | | | Hemoliz |

| | | | | | |
|--|----------------|--|-------------------|---|--|
| hastalıkları | Trombositopeni | nötropeni | | | |
| Bağıışıklık sistemi hastalıkları | | BTB* aşırı duyarlılık | | Anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon | Anafilaktik şok |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Uykusuzluk | | Uyku, afoni (ses yitimi) | Disgözi, parestezi, periferel duyu nöropatisi, antikolinerjik sendrom, nörolojik bozukluk, ataksi, ensefalit |
| Kardiyak hastalıklar | | Kalp disfonksiyonu (palpitasyon, anjina pektoris gibi), aritmi | Perikard efüzyonu | | Taşikardi, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliğı |
| Vasküler hastalıklar | | Hipotansiyon, Hipertansiyon | | Akut dolaşım bozukluğı | Flebit |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | Pulmoner yetmezlik | | | Pulmoner fibröz |
| Gastro-intestinal hastalıklar | Bulantı, kusma | Diyare, Konstipasyon, stomatit | | | Hemorajik özofajit, Gastro-intestinal hemoraji |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | | Alopesi, BTB* deri Rahatsız- | | Eritema, dermatit, kaşıntı, | |

| | | | | | |
|--|---|---|--|--|---------------------------|
| | | lıkları | | maküler- papüler döküntü, aşırı terleme | |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | | Amenore | | | İnfertilite |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Mukozal enflamasyon, yorgunluk, pireksi | Ağrı, üşüme, Dehidras- yon, anoreksi | | | Çoklu organ yetmezliği |
| Araştırmalar | Hemoglobin düşüşü, creatinin artışı, üre artışı | AST, ALT, alkalin fosfataz ve bilirubin artışı, hipokale- mi | | | |

*BTB: Başka türlü belirtilemeyen

Bendamustinin allopurinol veya allopurinol ve rituksimab ile eş zamanlı kullanımı sonucu az sayıda Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakası bildirilmiştir.

CD4/CD8 oranı düşebilir. Lenfosit sayısında düşüş görülmüştür. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon riski (örn. herpes zoster ile) artabilir.

Kazara ekstra-vasküler uygulama sonrası nekroz oluşumu, ayrıca toksik epidermal nekroz, tümör lizis sendromu ve anafilaksi ile ilgili izole raporlar mevcuttur.

Miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar, akut miyeloid lösemi ve bronşiyal karsinomu içeren ikincil tümörler raporlanmıştır. Bunların bendamustin hidroklorür ile ilişkisi belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Her 3 haftada bir 30 dakikalık BENDUSTİNE infüzyonundan sonra en yüksek tolere edilebilir doz (MTD) 280 mg/m²'dir. İskemik EKG değişiklikleriyle uyumlu olan ve doz kısıtlayıcı olarak düşünülen kardiyak olaylarla ilgili OTK 2. derece oluşabilir.

Sonraki çalışmalardan birinde her 3 haftada bir 1. ve 2. gün 30 dakikalık bendamustin hidroklorür uygulamasının MTD'si 180 mg/m² olarak belirlenmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite 4. derece trombositopenidir. Bu uygulamada kardiyak toksisite doz kısıtlayıcı değildir.

Spesifik bir antidotu yoktur. Hematolojik yan etkileri kontrol altına almak için etkili bir karşı yöntem olarak kemik iliği transplantasyonu uygulanabilir ve transfüzyonlar (trombosit, konsantre eritrosit) uygulanabilir veya hematolojik büyüme faktörleri verilebilir.

Bendamustin hidroklorür ve metabolitleri düşük oranda diyalizle atılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar

ATC kodu: L01AA09

Bendamustin hidroklorür kendisine özgü bir aktiviteye sahip olan alkilleyici bir antitümöral ajandır. Bendamustin hidroklorürün antineoplastik ve sitosidal etkileri temel olarak DNA'nın tek ve çift sarmalının alkilasyon ile çapraz bağlanmasına dayanır. Bunun sonucu olarak DNA matriks işlevleri ve DNA sentezi ile tamiri bozulur. Bendamustin hidroklorürün antitümör etkisi farklı insan tümör hücre kültürleri (meme kanseri, küçük hücreli dışı ve küçük hücreli akciğer kanseri, over karsinomu ve farklı lösemiler) ile yapılan birçok *in-vitro* ve fare, sıçan ve insan kaynaklı tümörler ile farklı deneysel tümör modelleri ile yapılan *in-vivo* çalışmayla kanıtlanmıştır.

Bendamustin hidroklorür insan tümör hücre kültürleri üzerinde diğer alkilleyici ajanlardan farklı bir aktivite profili göstermiştir. Aktif madde, en azından kısmen kalıcı DNA etkileşimine bağlı olarak, farklı direnç mekanizmaları olan insan hücre tümörü kültür hücreleri ile hiçbir çapraz direnç oluşturmamış veya oldukça düşük çapraz direnç oluşturmuştur. Buna ek olarak, klinik çalışmalarda bendamustinin antrasiklinler, alkilleyici ajanlar ve rituksimab ile tam çapraz direnç oluşturmadığı gösterilmiştir. Ancak az sayıda hastada değerlendirilmiştir.

Kronik lenfositik lösemi

Kronik lenfositik lösemide kullanım endikasyonu, bendamustin ile klorambusili karşılaştıran tekli açık etiketli bir çalışmayla desteklenmektedir. Daha önce tedavi edilmemiş ve tedaviye ihtiyacı olan 319 kronik lenfositik lösemili evre Binet B veya C'li hasta prospektif, çok merkezli, randomize çalışmaya dahil edilmiştir. 6 siklüs boyunca 1. ve 2. gün 100 mg/m² bendamustin hidroklorür (BEN) ilk basamak tedavisi ile 1. ve 15. gün 0,8 mg/kg dozunda

klorambusil (CLB) kullanımları her iki kolda karşılaştırılmıştır. Tümör lizis sendromunun önlenmesi için hastalara allopurinol uygulanmıştır.

BEN uygulanan hastalarda CLB uygulananlara göre belirgin ölçüde daha uzun ortalama progresyonsuz sağkalım söz konusudur (21,5 aya karşı 8,3 ay, $p < 0,0001$ en son takipte). Tüm sağkalım anlamlı derecede farklı değildir (ortalamaya ulaşılmamıştır). Ortalama remisyon süresi BEN ile 19 ay ve CLB ile 6 aydır ($p < 0,0001$). Her iki tedavi kolundaki güvenlik değerlendirmesinde nitelik ve sıklık olarak beklenmeyen hiçbir yan etki ortaya çıkmamıştır. Hastaların %34'ünde BEN dozu düşürülmüştür. Alerjik reaksiyonlara bağlı olarak hastaların %3,9'unda BEN tedavisi kesilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Bendamustin hidroklorür'ün tek IV dozundan sonra C_{maks} genellikle infüzyon sonunda oluşur. Bendamustin doz orantılılığı çalışılmamıştır.

Dağılım

12 bireyde 120 mg/m^2 dozun 30 dakikalık infüzyonu sonrasında eliminasyon yarı ömrü $t_{1/2\beta}$ 28,2 dakikadır.

30 dakikalık i.v. infüzyonu takiben merkezi dağılım hacmi 19,3 L'dir. Kararlı hal şartları altında i.v. bolus enjeksiyon sonrası merkezi dağılım hacmi 15,8-20,5 L'dir.

İlacın %95'inden fazlası plazma proteinlerine (başlıca albumin) bağlı halde bulunur.

Biyotransformasyon

Bendamustinin majör klirens yolu monohidroksi ve dihidroksi bendamustine hidroliz şeklindedir. Hepatik metabolizma ile Ndesmetil- bendamustin ve gamma-hidroksi-bendamustin oluşumu sitokrom P450 (CYP) 1A2 izoenzimini içerir. Bendamustinin diğer bir majör metabolizma yolu glutatyon ile konjugasyonu içerir.

In-vitro bendamustin CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP1A2'yi inhibe etmez.

Eliminasyon

12 bireydeki 120 mg/m^2 vücut yüzey alanının 30 dakikalık i.v. infüzyonu sonrasındaki ortalama toplam klirens $639,4 \text{ mL/dk}$ 'dir. Uygulanan dozun yaklaşık %20'si 24 saat sonra idrarla atılır. İdrara geçen miktar sırasıyla monohidroksi-bendamustin >bendamustin >dihidroksi-bendamustin >okside-metabolit >N-desmetil-bendamustin şeklindedir. Safradan başlıca polar metabolitler elimine edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği

Karaciğerinde %30-70 tümör enfestasyonu ve hafif karaciğer yetmezliği (serum bilirubin <1.2 mg/dL) olan hastalarda farmakokinetik tutum değişmez. Normal karaciğer ve böbrek işlevine sahip hastalarda C_{maks} , t_{maks} , EAA, $t_{1/2\beta}$, dağılım hacmi ve klirens açısından belirgin bir farklılık yoktur. Bendamustinin EAA'nı ve toplam vücut klirensi serum bilirubin ile ters orantılıdır.

Böbrek yetmezliği

Diyaliz hastaları da dahil olmak üzere kreatinin klirensi >10 mL/dk olan hastalar ile normal karaciğer ve böbrek işlevlerine sahip olan hastalar arasında C_{maks} , t_{maks} , AUC, $t_{1/2\beta}$, dağılım hacmi ve klirens açısından belirgin bir farklılık yoktur.

Yaşlı hastalar

Farmakokinetik çalışmalara yaşı 84'e kadar olanlar dahil edilmiştir. Yüksek yaş bendamustinin farmakokinetiğini etkilememektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Advers etkiler klinik çalışmalarda gözlenmemiş, ancak klinik çalışmalarda maruz kalınan düzeylerle aynı maruziyet düzeylerinin söz konusu olduğu hayvan çalışmalarında gözlenmiştir ve klinik kullanımla arasındaki olası ilişki şöyledir:

Köpeklerdeki histolojik çalışmalarda gastrointestinal sistemde makroskopik olarak görünür mukoza hiperemisi ve hemoraji görülmüştür. Mikroskopik araştırmalarda lenfatik dokuda bir immün baskılanmayı belirten büyük değişiklikler ve böbrek ile testislerde tübüler ve atrofik değişiklikler, prostat epitelyumunda nekrotik değişiklikler gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında bendamustinin embriyojenik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bendamustin kromozom hatalarını indükler ve *in-vitro*da olduğu gibi *in-vivoda* da mutajeniktir. Dişi farelerde yapılan uzun süreli çalışmalara göre bendamustin karsinojeniktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol enjektabl

6.2 Geçimsizlikler

BENDUSTİNE Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan korumak için ambalajında saklayınız.

Flakon açıldıktan sonra hemen sulandırılmalıdır. Sulandırılmış konsantre %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle derhal seyreltilmelidir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında çözeltinin hemen kullanılması gerekir. Hemen kullanılmadığı takdirde saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Amber renkli 60 mL silme hacme sahip Tip I cam vialler içerisinde bromlanmış butil materyalden üretilmiş özel şekilli liyofilizasyon tıpası ile yarı tıpalı halde sunulmaktadır.

Liyofilizasyon işlemi sonrasında tam tıpalı hale getirilerek alüminyum flip-off ambalaj materyali ile mühürlenmiş ve sızdırmaz özellik kazandırılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

BENDUSTİNE hazırlanması sırasında, inhalasyonu, cilt veya diğer muköz membranlarla temasından kaçınılmalıdır (eldiven ve koruyucu kıyafet giyilmeli). Kontamine olan vücut kısımları suyla dikkatli bir şekilde yıkanmalı ve sabunlanmalı, gözler fizyolojik sodyum klorür solüsyonuyla yıkanmalıdır. Mümkünse sıvı geçirmez, kullan at emici örtülü özel çalışma alanlarında (laminar flow) çalışılmalıdır. Hamile personel sitotoksik ilaçların hazırlandığı alandan uzaklaştırılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi için konsantre toz enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile seyreltilmeli sonra intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırma

100 mg BENDUSTİNE içine 40 mL enjeksiyonluk su eklenir ve karıştırılarak çözünür.

Seyreltme

Berrak bir çözelti elde edildiğinde (genellikle 5-10 dakika sonra) yaklaşık 500 mL'lik son hacmi elde etmek için %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile derhal tavsiye edilen toplam doza seyreltilir.

BENDUSTİNE diğer enjeksiyonluk çözeltilerle değil, %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Uygulama

Çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 30-60 dakikada uygulanmalıdır. Flakonlar tek kullanımlıdır. Kullanılmadan kalan kısım veya artık materyaller yerel gerekliliklere göre imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24
E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/212

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ