

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEMUSTU 100 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bendamustin hidroklorür 100 mg

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

Yardımcı maddeler(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz.

Beyaz, küçük kristalli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

17p delesyonu veya TP53 mutasyonu negatif olup komorbiditeleri nedeniyle fludarabin bazlı tedaviye uygun olmayan yeni tanı veya relaps/refrakter kronik lenfositik 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 ritüksimab 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.

Komorbiditeleri 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 seviyeye) 14-20 günde ulaşılır, rejenerasyon 3-5 hafta sonrasıdır. Tedavisiz dönem sırasında sıkı kan sayımı takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hematolojik olmayan toksisite durumunda doz azaltımı önceki siklustaki 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 siklusların 1. ve 2. günlerinde 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 bilirubin < 1,2 mg/dL) herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Orta seviyeli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (serum bilirubin 1,2-3 mg/dL) ise %30'luk bir doz azaltımı önerilir.

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

Böbrek yetmezliği:

Farmakokinetik verilere göre, kreatinin klirensi >10 mL/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

BEMUSTU şu durumlarda kontrendikedir:

- Bendamustin hidroklorüre veya BEMUSTU'nun içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varlığında,
- Emzirme süresince,
- Ciddi karaciğer yetmezliği durumunda (serum bilirubin >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 başlanmadan 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 mielosupresyon oluşabilir. Tedavi ile ilişkili mielosupresyon durumunda lökosit, trombosit, hemoglobin ve nötrofiller en az haftalık olarak izlenmelidir. Bir sonraki tedavi siklusuna 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 ölümle ilişkilendirilmiştir. Bendamustin hidroklorür tedavisinin ardından nötropeni ve/veya lenfopeni ortaya çıkan hastalar enfeksiyona karşı daha duyarlı hale gelirler. Bendamustin tedavisinin ardından mielosupresyon 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 egzama dahildir. Bunlardan bazıları bendamustin hidroklorür diğer antikanser ajanlarla eş zamanlı kullanımı sonrası ortaya çıkmıştır, bu nedenle kesin ilişki bilinmemektedir. Cilt reaksiyonunun olduğu yerler başka tedaviler ile progresif hale gelebilir ve şiddeti artabilir. Cilt reaksiyonları progresif hale gelirse, BEMUSTU durdurulmalı veya tamamen kesilmelidir.

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

Kalp hastalığı 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 siklusundan 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 sikluslar 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 sonrasında 6 ay boyunca çocuk yapmamalıdır. Geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeni ile bendamustin hidroklorür tedavisi öncesinde sperm koruma konusunda bilgi alınmalıdır.

Ekstravazasyon

Herhangi bir ekstravazal 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.

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

BEMUSTU'nun 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, siprofloksasin ve simetidin gibi CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim ihtimali mevcuttur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Bendamustin'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme-dönemi boyunca BEMUSTU kontrendikedir. BEMUSTU 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 uyarılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BEMUSTU'nun araç ve makine kullanım yeteneği üzerine olan etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bununla birlikte BEMUSTU 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 (lökopeni, trombositopeni), dermatolojik toksisiteler (alerjik reaksiyonlar), bünyesel semptomlar (ateş), gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma).

Aşağıdaki tablo bendamustin hidroklorürün klinik çalışmalarından elde edilen verileri yansıtmaktadır.

MedDRA sistemi 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) İyi huylu ve Kötü Huylu Neoplazmalar		Tümör lizis sendromu			
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	BTB* Lökopeni, Trombositopeni,	Hemoraji, Anemi, Nötropeni			Hemoliz

Bağıışıklık Sistemi Hastalıkları		BTB* Aşıırı duyarlılık		Anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon	Anafilaktik şok
Sinir Sistemi Hastalıkları		Uykusuzluk		Uyku, Afoni (ses yitimi)	Disgözi Parestezi, Periferel duyu nöropatisi Antikolinerjik sendrom, Nörolojik bozukluklar, Ataksi, Ensefalit
Kardiyak Hastalıklar		Kalp disfonksiyonu (palpitasyon, angina pektoris gibi) aritmi	Perikard efüzyonu		Taşikardi Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği
Vasküler Hastalıklar		Hipotansiyon Hipertansiyon		Akut dolaşım bozukluğu	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 rahatsızlıkları		Eritema, Dermatit, Kaşıntı, Maküler-papüler döküntü, Aşıırı terleme	
Üreme Sistemi ve Meme Hastalıkları		Amenore			İnfertilite

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozal inflamasyon, yorgunluk, pireksi	Ağrı, üşüme dehidrasyon, anoreksi			Çoklu organ yetmezliği
Araştırmalar	Hemoglobin düşüşü, Kreatinin artışı, Üre artışı	AST, ALT alkalın fosfataz ve Bilirubin artışı, Hipokalemi			

*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 nekroliz, 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Her 3 haftada bir 30 dakikalık BEMUSTU 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 grup: 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 alkilasyonu ile çapraz bağlamasına 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 siklus 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/m² dozun 30 dakikalık infüzyonu sonrasında eliminasyon yarı ömrü t_{1/2β} 28,2 dakikadır.

30 dakikalık i.v. infüzyonu takiben merkezi dağılım hacmi 19,3L'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/m² vücut yüzey alanının 30 dakikalık i.v. infüzyonu sonrasındaki ortalama toplam klirens 639,4 mL/dk'dır. 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.

Doğrusal/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_{1/2β} dağılım hacmi ve klirens açısından belirgin bir farklılık yoktur. Bendamustinin EAA'sı 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_{1/2β} 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 güvenilirlik 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-vivo*'da da mutajeniktir. Dişi farelerde yapılan uzun süreli çalışmalara göre bendamustin karsinojeniktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

6.2. Geçimsizlikler

BEMUSTU, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında hiçbir tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklanmalıdır.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Flakon açıldıktan sonra hemen sulandırılmalıdır. Hazırlanan konsantre derhal %0.9 sodyum klorür solüsyonu ile seyreltilmelidir.

İnfüzyonluk çözelti

BEMUSTU 100 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz ürünü, 0,2 mg/mL'ye %0,9 İzotonik Sodyum Klorür IV İnfüzyon için Çözelti ile seyreltikten sonra kimyasal ve mikrobiyolojik olarak 2-8°C'de 1 gün, 25 °C'de 3 saat boyunca stabildir.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; 50 H Amber Tip I Cam Flakon (ağız 20 mm), 20 mm Bromobütül Liyofilize Gri Kauçuk Tıpa (Gamma Sterilizasyon Sonrası), 20 mm Alüminyum flip off turuncu kapak.

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

BEMUSTU 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 solüsyonu ile 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 BEMUSTU 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.

BEMUSTU, 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 atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü yönetmeliklerine' uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sok.
No:1703/2 Çayırova/Kocaeli
Tel: 0850 250 66 56

8. RUHSAT NUMARASI

2021/513

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: