KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAMTİBEN 100 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda;

Bendamustin hidroklorür……..100 mg (104,56 mg bendamustin hidroklorür monohidrat olarak)

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Beyaz renkli liyofilize 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.

Rituksimab 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 <3.000/mikroL veya <75.000/mikroL'nin altına düşerse tedaviye başlanmamalıdır.

Kronik lenfositik lösemi için monoterapi
Her 4 haftada bir 1. ve 2. günde 100 mg/m^2 vücut yüzey alanı bendamustin hidroklorür, 6 küre kadar uygulanır.

Rituksimaba dirençli indolent non-Hodgkin lenfomalar için monoterapi her 3 haftada bir 1. ve 2. günde 120 mg/m^2 vücut yüzey alanı bendamustin hidroklorür, en az 6 kür uygulanır.

Multipl miyelom
Her 4 haftada bir 1. ve 2. günde 120 – 150 mg/m^2 vücut yüzey alanı bendamustin hidroklorür, 1 – 4. günlerde İ.V. veya oral yolla 60 mg/m^2 vücut yüzey alanı prednizon en az 3 kür uygulanır.

Uygulama şekli:
30 – 60 dakika süren intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır (bkz. Bölüm 6.6).

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

Düşük kemik iliği işlevi artmış kemoterapi nedenli hematolojik toksisite ile ilişkilidir.
Eğer lökosit sayısı <3.000/mikrolitre ve/veya trombosit sayısı <75.000/mikrolitre seviyesine düşerse tedaviye başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Lökosit sayısı <3.000/mikrolitre veya trombosit sayısı <75.000/mikrolitre seviyesine düşerse tedavi sonlandırılmalı veya ertelenmelidir. Lökosit değerleri >4.000/mikrolitre ve trombosit değerleri >100.000/mikrolitre üzerine çıktığında tedaviye devam edilebilir.

Lökosit ve trombosit en düşük seviyesine 14-20 günde ulaşılır, rejenerasyon 3-5 hafta sonrasıdır.

Tedavisiz dönem sırasında kan sayımının sıkı takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Bir hastada doz düzenlemesi gerekirse devam eden siklusların 1. ve 2. günlerinde bireysel olarak hesaplanan düşük doz verilmelidir.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önce sulandırılmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Komorbideteleri nedeniyle kemoimmünoterapiye uygun olmayan kronik lenfositik lösemi hastalarının ilk sıra tedavisinde kullanımı:
İlk kürde 70 mg/m^2 dozunda, takip eden kürlerde tolere edilirse 90 mg/m^2 dozda 6 kür halinde uygulanır.

Ciddi komorbideteleri olan relaps veya refrakter kronik lenfositik lösemi hastalarında kullanımı:
İlk kürde 70 mg/m^2, takip eden kürlerde 90 mg/m^2 dozunda uygulanır.

İleri evre foliküler lenfomanın başlangıç tedavisinde rituksimab ile kombine kullanımı:
28 günde bir 1. ve 2. günlerde 90 mg/m^2 dozda uygulanır.

Multipl miyelomanın ikinci sıra tedavisinde kullanımı:
Maksimum 100 mg/m^2 dozunda 4 haftada bir 1. ve 2. günlerde monoterapide veya kombine olarak kullanılır.

Lökosit veya trombosit düzeyleri sırasıyla <3.000/mikroL veya <75.000/mikroL'nin altına düşerse tedavi sonlandırılmalı veya ertelenmelidir. Lökosit düzeyleri >4.000/mikroL ve trombosit düzeyi >100.000/mikroL üzerine çıktığında tedaviye devam edilebilir.

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

Hematolojik olmayan toksisite durumunda doz azaltımı bir 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. 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 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:
Bendamustin hidroklorürün çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Mevcut veriler pozoloji konusunda tavsiyede bulunmak için yeterli değildir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DAMTİBEN aşağıda yer alan şu durumlar dahilinde kullanılmamalıdır:

- Bendamustin hidroklorüre veya DAMTİBEN'in 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 <3.000/mikroL veya <75.000/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 aşılaması.

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 siklusuna başlamadan önce şu parametrelerin elde edilmesi önemlidir: lökosit ve/veya trombosit değerleri sırasıyla >4.000/mikroL veya >100.000/mikroL.

Enfeksiyonlar

Bendamustin hidroklorür kullanımı ile Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi (PJP), varisella zoster virüsü (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi fırsatçı ve bakteriyel (sepsis, pnömoni) enfeksiyonlar dahil olmak üzere, ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar meydana gelmiştir. Bendamustinin esas olarak rituksimab veya obinutuzumab ile kombinasyon halinde kullanımını takiben, ölümcül vakalar da dahil olmak üzere ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Bendamustin hidroklorür ile tedavi, uzamış lenfositopeni (<600/mikrolitre) ve düşük CD4-pozitif T-hücresi (T-yardımcı hücresi) sayımlarına (<200/mikrolitre) yol açabilir ve tedavinin tamamlanmasının ardından en az 7-9 ay boyunca devam edebilir. Lenfositopeni ve CD4-pozitif T-hücresi deplesyonu bendamustin, rituksimab ile kombine şekilde kullanıldığında daha belirgindir. Bendamustin hidroklorür ile tedaviyi takiben lenfopeni ve düşük CD4-pozitif T-hücresi sayımı olan hastalar, (fırsatçı)

enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Düşük CD4-pozitif T-hücresi sayımları (<200/mikrolitre) olması halinde, Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi (PJP) profilaksisi düşünülmelidir. Tüm hastalar, tedavi boyunca solunum bulguları ve belirtileri açısından izlenmelidir. Hastalara ateş veya solunum semptomları dahil olmak üzere enfeksiyonun yeni belirtilerini hekimlerine hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Fırsatçı enfeksiyon bulgusu varsa, bendamustin hidroklorürün devam edilmemesi düşünülmelidir. Yeni veya kötüleşen nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirti veya semptomlar olan hastaların tanısında ilerleyici multifokal lökoensefalopati PML'den şüpheleniliyorsa, uygun tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır ve PML giderilene kadar tedaviye ara verilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

Bendamustin hidroklorür kullanımı sonrası hepatit B virüsü kronik taşıyıcısı olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu oluşmuştur. Bazı vakalar akut karaciğer yetmezliği veya ölümle sonuçlanmıştır. Bendamustin hidroklorür ile tedaviye başlamadan önce hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Hepatit B testleri pozitif olan hastalar (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sürecinde HBV enfeksiyonu testi pozitif çıkan hastalar karaciğer hastalıkları uzmanı tarafından konsülte edilmelidir. Bendamustin hidroklorür ile tedavi gereksinimi olan hepatit B taşıyıcıları tüm tedavi sürecinde ve tedavinin sonlanması sonrasındaki birkaç ay, aktif hepatit B enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Cilt reaksiyonları

Birkaç cilt reaksiyonu bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar arasında döküntü, şiddetli kutanöz reaksiyonlar ve büllöz egzantem yer almaktadır. Bendamustin hidroklorür kullanımıyla birlikte, bazıları ölümcül olmak üzere, Steven-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) ile Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonu (DRESS) rapor edilmiştir. Hastalara, ilacı reçete edenler tarafından, bu reaksiyonların bulguları ve semptomları hakkında tavsiye verilmeli ve bu semptomlar oluşursa derhal tıbbi destek almaları söylenmelidir. Bunlardan bazıları bendamustin hidroklorürün diğer antikanser ajanlarla eş zamanlı kullanımı sonrası ortaya çıkmıştır, bu nedenle kesin ilişki bilinmemektedir. Cilt reaksiyonları meydana geldiğinde, progresif olabilir ve ileri tedaviyle şiddetleri artabilir. Cilt reaksiyonları progresif hale gelirse, DAMTİBEN durdurulmalı veya tamamen kesilmelidir. Bendamustin hidroklorür ile ilişkili olduğundan şüphe edilen ciddi cilt reaksiyonlarında tedavi kesilmelidir.

Kardiyak bozukluklar

Bendamustin hidroklorür tedavisi sırasında kanda potasyum konsantrasyonu yakından takip edilmeli ve K + düzeyi <3,5 mEq/L olduğunda potasyum takviyesi verilmelidir ve EKG çekilmelidir. Bendamustin hidroklorür tedavisiyle birlikte ölümcül miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Eş zamanlı kardiyak hastalığı olan veya geçmişte kardiyak hastalık geçirmiş hastalar, yakından gözlenmelidir.

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. Tedavi öncesinde yeterli sıvı alımı, kan kimyasının, özellikle potasyum ve ürik asit seviyelerinin yakından izlenmesi ve hipoürisemik ajanların (allopurinol ve rasburikaz) kullanımı gibi önleyici tedbirler göz önünde bulundurulmalıdır. 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 sonrasındaki 6 ay boyunca çocuk yapmamalıdır. Geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle bendamustin hidroklorür tedavisi öncesinde sperm koruma konusunda bilgi alınmalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri
Klinik çalışmalarda, bendamustin içeren tedavilerle tedavi edilen hastalarda melanom dışı cilt kanserleri (bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom) için artan bir risk gözlenmiştir.
Özellikle cilt kanseri olan ve risk faktörleri olan tüm hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilir.

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
İn-vivo etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.
DAMTİBEN diğer miyelosupresif ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında, DAMTİBEN ve/veya uygulanan diğer ilaçların kemik iliği üzerindeki etkisi artabilir. Hastanın performans durumunu düşüren veya kemik iliği işlevini bozan herhangi bir tedavi DAMTİBEN toksisitesini artırabilir.
DAMTİBEN'in siklosporin veya takrolimus ile eş zamanlı kullanımı lenfoproliferasyon riskinin eşlik ettiği aşırı immün baskılanma ile sonuçlanabilir.
Sitostatikler canlı virüs aşılaması sonrasında antikor 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

DAMTİBEN'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Klinik dışı çalışmalarda bendamustin hidroklorür embriyo-fetoletal, teratojenik ve genotoksiktir (bkz. Bölüm 5.2). Gebelik süresince DAMTİBEN kesin olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Anne fetüs üzerindeki risk konusunda bilgilendirilmelidir. Gebelik sırasında DAMTİBEN 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'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme dönemi boyunca DAMTİBEN kontrendikedir. DAMTİBEN tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Doğurganlık çağındaki kadınlar, Bendamustin tedavisi öncesinde ve sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Bendamustin ile tedavi gören erkeklerin, tedavi süresince ve tedavinin sona ermesinden sonraki 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir. Bendamustin tedavisi nedeniyle geri dönüşsüz kısırlık olasılığı nedeniyle, tedaviye başlamadan önce sperm saklama konusunda tavsiye alınmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DAMTİBEN araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde majör etkiye sahiptir. DAMTİBEN tedavisi ile ataksi, periferal 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 gerçekleştirmemeleri yönünde bilgilendirilmelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki tablo, bendamustin hidroklorür ile elde edilen verileri yansıtmaktadır.

Tablo 1: Bendamustin hidroklorür ile tedavi edilen hastalarda görülen yan etkiler.

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**	**Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	BTB* enfeksiyon Fırsatçı enfeksiyonlar (Herpes zoster, sitomegalovirüs, hepatit B gibi)		Pneumocystis jirovecii pnömonisi	Sepsis	Primer atipik pnömoni	

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar		Tümör lizis sendromu	Miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	BTB* lökopeni, Lenfopeni, trombositopeni	Hemoraji, anemi, nötropeni	Pansitopeni	Kemik iliği yetersizliği	Hemoliz	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		BTB* aşırı duyarlılık		Anafiliktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon	Anafilaktik şok	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	İnsomnia, baş dönmesi		Afoni, somnolans	Disguzi, parestezi, periferal duyu nöropatisi, antikolinerjik sendrom, nörolojik bozukluk, ataksi, ensefalit	
Kardiyak hastalıklar		Kardiyak disfonksiyon (palpitasyon, anjina pektoris, aritmi gibi)	Perikardiyal efüzyon, Miyokard infarktüsü, Kalp yetmezliği		Taşikardi	Atrial fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon, hipertansiyon		Akut dolaşım bozukluğu	Flebit	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Pulmoner disfonksiyon			Pulmoner fibrözis	Pnömoni Pulmoner alveolar hemoraji
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma	Diyare, konstipasyon, stomatit			Hemorajik özofajit, gastrointestinal hemoraji	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi, BTB* deri rahatsızlıkları, ürtiker		Eritema, dermatit, kaşıntı, maküler-papüler döküntü, aşırı terleme		Stevens-Johnson sendromu, Toksik epidermal nekroliz (TEN) Eozinofili

						ve sistemik semptomlar ile seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)**
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Amenore			İnfertilite	
Hepatobilier hastalıklar						Karaciğer yetmezliği, Nefrojenik diyabetes insipidus
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları						Böbrek yetmezliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozal enflamasyon, yorgunluk, pireksi	Ağrı, titreme, dehidrasyon, anoreksi			Çoklu organ yetmezliği	
Araştırmalar	Hemoglobin düşüşü, Kreatinin artışı, üre artışı	AST, ALT, alkalin fosfataz ve bilirübin artışı, hipokalemi				

*BTB: Başka türlü belirtilemeyen

** rituksimab ile kombine tedavide

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

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

Alkile edici ajanlarla (bendamustin dahil) tedavi edilen hastalarda miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi riski artmaktadır. İkincil malignite, kemoterapi kesildikten birkaç yıl sonra gelişebilir.

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 DAMTİBEN infüzyonundan sonra en yüksek tolere edilebilir doz (MTD) 280 mg/m^2'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/m^2 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 alkillasyon 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. Etkin 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/m^2 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 güvenlilik 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**.**

İndolan non-Hodgkin lenfoma

İndolan non-Hodgkin lenfoma için endikasyon kontrollü olmayan iki faz II çalışmaya dayanmaktadır. Pivotal, prospektif, çok merkezli, açık çalışmada rituksimab ile monoterapiye veya kombine tedaviye dirençli 100 indolent B-hücreli non-Hodgkin lenfoma hastası tekajan olarak bendamustin (BEN) ile tedavi edilmiştir. Hastalar daha önce medyan olarak 3 kemoterapi veya biyolojik tedavi kürü almıştır. Önceki rituksimab içeren tedavi kürlerinin medyan sayısı 2'dir. Hastalar rituksimab tedavisinden sonra 6 ay içinde herhangi bir yanıt veya progresyon göstermemiştir. En az 6 siklus için planlanan BEN dozu 1 ve 2. günlerde 120 mg/m^2 İ.V.'dir. Tedavi süresi yanıta bağlı olmuştur (6 siklus planlanmıştır). Bağımsız bir inceleme komitesinin değerlendirmesine göre genel yanıt oranı, %17 (CR ve CRu) tam ve %58 kısmi yanıt olmak üzere %75'tir. Medyan remisyon süresi 40 haftadır. Bu doz ve rejimde verildiğinde BEN genel olarak iyi tolere edilmiştir.

Endikasyon ayrıca 77 hastayı kapsayan başka bir prospektif, çok merkezli, açık çalışmayla da desteklenmektedir. Hasta grubu daha heterojendir: rituksimab ile mono- veya kombine tedaviye dirençli indolent veya transforme B-hücreli non-Hodgkin lenfoma dahil edilmiştir.

Hastalar önceki rituksimab tedavisine 6 ay içinde yanıt göstermemiş veya istenmeyen reaksiyon vermiştir. Hastalar daha önce medyan olarak 3 kemoterapi veya biyolojik tedavi kürü almıştır. Önceki rituksimab içeren kürlerin medyan sayısı 2'dir. Genel yanıt oranı %76 olup medyan yanıt süresi 5 aydır (29 [%95 GA 22,1, 43,1] hafta).

Multipl miyelom

Prospektif, çok merkezli, randomize, açık çalışmaya ilerlemiş multipl miyeloma (Durie-Salmon progresyon gösteren evre II veya evre III) olan 131 hasta dahil edilmiştir. Prednizon ile kombine bendamustin hidroklorür birinci basamak tedavisi (BP) melfalan ve prednizon (MP) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. BP kolunda dozların anlamlı şekilde daha fazla azaltılması ile birlikte her iki tedavi kolunda tolere edilebilirlik, ilgili tıbbi ürünlerin bilinen güvenlilik profili ile uyumlu olmuştur. Uygulanan tedavi, her biri prednizon ile kombine olarak, 1 ve 2. günlerde bendamustin hidroklorür 150 mg/m² İ.V. veya 1. günde melfalan 15 mg/m² İ.V. idi. Tedavi süresi yanıta bağlı olmuştur ve BP grubunda ortalama 6,8 siklus ve MP grubunda 8,7 siklustur.

BP tedavisi alan hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi MP alan hastalardan daha uzun olmuştur (15 [%95 GA 12-21] ve 12 [%95 GA 10-14] ay) (p=0,0566)). Tedavi başarısızlığına kadar geçen medyan süre BP tedavisiyle 14 ay ve MP tedavisiyle 9 ay olarak bulunmuştur. Remisyon süresi BP tedavisi ile 18 ay ve MP tedavisiyle 12 ay olmuştur. Genel sağkalım farkı anlamlı değildir (BP için 35 aya karşı MP için 33 ay). İki tedavi kolunda da tolerabilite bilinen güvenlilik profili ile uyumlu bulunmuştur; BP kolunda anlamlı düzeyde daha fazla doz azaltımı yapılmıştır.

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 $t_{½\beta}$ 28,2 dakikadır.

30 dakikalık İ.V. infüzyonu takiben merkezi dağılım hacmi 19,3 L'dir. Kararlı hal şartları altında İ.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, CYP2El veya CYP3A4'ü inhibe etmez.

Eliminasyon:

12 bireydeki 120 mg/m^2 vücut yüzey alanının 30 dakikalık İ.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**.**

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, $t_{½\beta}$, 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}, EAA, $t_{½\beta}$, 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-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

DAMTİBEN 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. Hazırlanan konsantre %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile derhal seyreltilmelidir. Seyreltilen infüzyonluk çözelti 25ºC'yi geçmeyen oda sıcaklığında 3,5 saat boyunca ve 2-8ºC'de (buzdolabında) 2 gün stabildir. Bu süre geçirilmeden hemen uygulanmalıdır.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

DAMTİBEN 100 mg bendamustin hidroklorür içeren gri bromobütil liyofilize tıpa ve ALU kapüşonlu mavi renkli PP flip-off kapak ile kapatılmış 50 mL'lik 1 adet tip I amber renkli cam flakonda kullanıma sunulmaktadır.

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

DAMTİBEN 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 çözeltisiyle yıkanmalıdır. Mümkünse sıvı geçirmez, kullan at emici örtülü özel çalışma alanlarında (laminar flow) çalışılmalıdır. Hamile personel sitotoksik ilaçların hazırlandığı alandan uzaklaştırılmalıdır.

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

<u>Sulandırma</u>

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

<u>Seyreltme</u>

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.

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

<u>Uygulama</u>

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2026/485

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ