

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVACT 100 mg İnfüzyonluk Çözelti İçin Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bendamustin hidroklorür 100 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi tozu

Beyaz, küçük kristalli toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kronik lenfositik lösemi

17p delesyonu/TP53 mutasyonu ve 11q delesyonu negatif olup 70 yaş üzerinde olan veya 70 yaş altında olup komorbiditeleri nedeniyle kemoimmünoterapiye uygun olmayan kronik lenfositik lösemi hastalarında tek başına veya rituksimab ile kombine halde ilk kürde 70 mg/m², tolere edilirse takip eden kürlerde 90 mg/m² dozda ilk sıra tedavide uygulanır. 3 kür sonunda en az kısmi yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.

17p delesyonu/TP53 mutasyonu ve 11q delesyonu negatif olup 70 yaş ve üzerinde olan veya 70 yaş altında olup ciddi komorbiditeleri olan relaps veya refrakter kronik lenfositik lösemi olgularında ilk kürde 70 mg/m², tolere edilirse takip eden kürlerde 90 mg/m² uygulanır. İlk 3 kürde en az kısmi yanıt alınan olgularda tedavi 6 küre tamamlanır.

Multipl miyelom

İlk sıra tedavi sonrası yanıtızsızlık veya nüks gelişen ve otolog kök hücre nakli için uygun olmayan multipl miyelom olgularının ikinci sıra tedavisinde maksimum 100 mg/m² 4 haftada bir 1. ve 2. günlerde monoterapide veya kombine uygulamada ilk 3 kürde en az kısmi yanıt alınan olgularda tedavi 6 küre tamamlanır.

Foliküler lenfoma

İleri evre (Evre III/IV) foliküler lenfoma olgularının başlangıç tedavisinde rituksimab ile kombine olarak 28 günde bir 1. ve 2. günlerde 90 mg/m² dozda uygulanır. İlk 3 kürde en az kısmi yanıt sağlanan olgularda tedavi 6 küre tamamlanır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Düşük kemik iliği işlevi artmış kemoterapi nedenli hematolojik toksisite ile ilişkilidir.

Eğer lökosit sayısı <3000/μl ve/veya trombosit sayısı <75000/μl seviyesine düşerse tedaviye başlanmamalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Kronik lenfositik lösemide ilk kürde 70 mg/m² dozunda, tolere edilirse takip eden kürlerde 90 mg/m² dozda her 4 haftada bir 1. ve 2. günlerde uygulanır. 3 kür sonunda en az kısmi yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.

Relaps veya refrakter kronik lenfositik lösemide ilk kürde 70 mg/m², tolere edilirse takip eden kürlerde 90 mg/m² dozunda uygulanır. İlk 3 kürde en az kısmi yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.

Multipl miyelomda maksimum 100 mg/m² dozunda 4 haftada bir 1. ve 2. günlerde monoterapide veya kombine olarak kullanılır. İlk 3 kürde en az kısmi yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.

Foliküler lenfomada 28 günde bir 1. ve 2.günlerde 90 mg/m² dozda uygulanır. İlk 3 kürde en az kısmi yanıt alınan hastalarda tedavi 6 küre tamamlanır.

Lökosit sayısı <3,000/µl veya trombosit sayısı <75,000/µl seviyesine düşerse tedavi sonlandırılmalı veya ertelenmelidir. Lökosit düzeyleri >4,000/µl ve trombosit düzeyi > 100,000/µl üzerine çıktığında tedaviye devam edilebilir.

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

Hazırlama ve uygulama talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

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.

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 gerekli değildir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (serum bilirubin 1.2-3.0 mg/dl) ise %30'luk bir doz azaltımı önerilmektedir.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarla (serum bilirubin değerleri >3.0 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 gerekli değildir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili deneyimler sınırlıdır.

Pediyatrik hastalar:

Hali hazırda mevcut veriler bölüm 5.2'de belirtilmiştir, ancak pozoloji ile ilgili bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerektiğine dair herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

LEVACT şu durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya LEVACT'ın içeriğindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varlığında,
- Emzirme süresince,
- Ağır karaciğer yetmezliği (serum bilirubin >3.0 mg/dL),
- Sarılık,
- Ağır kemik iliği supresyonu ve ağır kan tablosu değişimleri (lökosit sayısının < 3,000/µl veya trombosit sayısının <75,000/µl değerlerine düşmesi),
- 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 nötrofil seviyeleri en az haftada bir izlenmelidir. Bir sonraki tedavi siklusuna başlamadan önce şu parametrelerin elde edilmesi önemlidir: lökosit sayısı >4,000/µl ve/veya trombosit sayısı >100,000/µl.

Enfeksiyonlar

Bendamustin hidroklorür ile Pnömosistis Jiroveci Pnömoni (PJP), varisella zoster virüs (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi fırsatçı enfeksiyonlar dahil ciddi ve ölümcül enfeksiyonlar oluşmuştur. Bendamustin hidroklorür tedavisini takiben nötropeni ve/veya lenfopeni ortaya çıkan hastalar enfeksiyona karşı daha duyarlı hale gelirler. Tedavi süresince hastalar solunum semptomları açısından izlenmelidir. Hastalara ateş veya solunum semptomları dahil olmak üzere enfeksiyonun yeni belirtilerini hekimlerine hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

Bendamustin hidroklorür kullanımı sonrası hepatit B virüsü kronik taşıyıcısı olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu oluşmuştur. Bazı vakalar akut karaciğer yetmezliği veya ölümlü 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 sonrasında birkaç ay, aktif hepatit B enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları açısından yakından izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.8)

Cilt reaksiyonları

Birkaç cilt reaksiyonu bildirilmiştir. Bu olaylara döküntü, toksik cilt reaksiyonları ve bullöz egzema dahildir. Bunlardan bazıları bendamustin hidroklorürün diğer antikanser ajanlarla eş zamanlı kullanımı sonrası ortaya çıkmıştır, bu nedenle kesin ilişki bilinmemektedir. Bendamustin kullanan veya allopurinol ve/veya rituksimab ile kombine olarak bendamustin

kullanan az sayıda vakada Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir. Cilt reaksiyonunun olduğu yerler ilave tedavi ile progresif hale gelebilir ve şiddeti artabilir. Cilt reaksiyonları progresif hale gelirse, LEVACT durdurulmalı veya tamamen kesilmelidir. Bendamustin hidroklorür ile ilişkili olduğundan şüphe edilen ciddi cilt reaksiyonlarında tedavi kesilmelidir.

Kalp hastalığı olan hastalar

Bendamustin hidroklorür tedavisi sırasında kanda potasyum konsantrasyonu yakından monitorize edilmeli ve K⁺ düzeyi <3.5 mEq/l olduğunda potasyum takviyesi verilmelidir ve EKG çekilmelidir.

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 bildirilmiştir. İlk bendamustin hidroklorür dozundan sonraki 48 saat içinde başlama eğilimindedir ve müdahale olmazsa akut böbrek yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Yeterli hidrasyon ve kan kimyasının, özellikle potasyum ve ürik asit düzeylerinin yakından izlenmesi koruyucu önlemler içinde yer alır. Tedavi öncesinde allopurinol ve rasburikaz gibi hipourisemik ajanların kullanımı düşünülmelidir. Bendamustin ve allopurinol birlikte kullanıldığında birkaç Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz vakası bildirilmiştir.

Anafilaksi

Bendamustin hidroklorüre karşı infüzyon reaksiyonları klinik çalışmalarda yaygın olarak ortaya çıkmıştır. Semptomlar genellikle hafiftir ve ateş, titreme, kaşıntı ve döküntüyü içerir. Seyrek olarak, şiddetli anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar ortaya çıkmıştır.

Tedavinin ilk siklusundan sonra hastalarda infüzyon reaksiyonlarını hatırlatacak şekilde semptomlar hakkında sorgulanmalıdır. Daha önce infüzyon reaksiyonu yaşamış hastalarda ciddi reaksiyonları önlemek için antihistaminikler, antipiretikler ve kortikosteroidler dahil olmak üzere alınan önlemler sonraki sikluslar için de düşünülmelidir.

Grad 3 veya daha kötü alerjik-tipe reaksiyonlar deneyimleyen hastalarda tedavi genel olarak tekrarlanmaz.

Kontrasepsiyon

Bendamustin hidroklorür teratojenik ve mutajeniktir. Tedavi süresince kadınlar hamile kalmamalıdır. Erkek hastalar tedavi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar çocuk yapmamalıdır. Olası geri dönüşü olmayan infertilite nedeni ile bendamustin hidroklorür tedavisi öncesi sperm saklanması ile ilgili tavsiye almaları önerilir.

Ekstravazasyon

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

havaya kaldırılmalıdır. Kortikosteroid kullanımı gibi ek tedavilerin yararlılığı bilinmemektedir.

Bendamustin tedavisinin ilk siklusu öncesinde ve sırasında yeterli hidrasyon sağlanması, böbrek yetmezliği gibi ciddi advers olayları önlemek için gereklidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

In-vivo etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

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

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

Sitostatikler canlı virüs aşılması sonrasında antikor oluşumunu düşürebilir ve fatal sonuçlara yol açabilen enfeksiyon riskini artırabilir. Altta yatan hastalığı nedeniyle hali hazırda immün sistemi baskılanmış olanlar hastalarda 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)

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 danışmanlık alınmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar LEVACT tedavisinden önce ve tedavi süresince etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

LEVACT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

LEVACT'ın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Klinik dışı çalışmalarda bendamustin hidroklorür embriyöletal/fetoletal, teratojenik ve genotoksiktir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik süresince LEVACT kesin olarak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Anne fetüs üzerindeki risk konusunda bilgilendirilmelidir. Gebelik sırasında LEVACT ile tedavi mutlak suretle gerekirse veya tedavi sırasında gebe kalınırsa hasta doğmamış çocuktaki riskler konusunda bilgilendirilmeli ve dikkatle izlenmelidir. Genetik danışmanlık imkanları değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Bendamustinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Bendamustinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. LEVACT emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). LEVACT tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

LEVACT ile tedavi edilen erkekler LEVACT ile tedavi süresince veya tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilmelidir. Bu hastalar LEVACT tedavisine bağlı geri dönüşümsüz infertilite ihtimali nedeniyle tedavi öncesinde sperm koruma konusunda danışmanlık almalıdırlar.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

LEVACT'ın araç ve makine kullanım yeteneği üzerine olan etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak, LEVACT 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 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 semptomlar (bulantı, kusma).

Tablo 1: Klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası izlemde bendamustin hidroklorür ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar

MedDRA sistemi organ sınıfı	Çok yaygın $\geq 1/10$	Yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan $\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$	Seyrek $\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$	Çok seyrek $< 1/10,000$	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	BTB* Enfeksiyon Fırsatçı enfeksiyonlar (Herpes zoster, sitomegalovirüs, hepatit B gibi)		Pnömosistis Jiroveci Pnömoni	Sepsis	Primer atipik pnömoni	
İyi ve kötü huylu neoplazmalar		Tümör lizis sendromu	Miyelodisplastik sendrom,			

			akut miyeloid lösemi			
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	BTB* Lökopeni, Trombositopeni, lenfopeni	Hemoraji, Anemi, Nötropeni	Pansitopeni	Kemik iliği yetersizliği	Hemoliz	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		BTB* Aşırı duyarlılık		Anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon	Anafilaktik şok	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	İnsomnia, baş dönmesi		Somnolans, Afoni	Disguzi, Parestezi, Periferik duyuşal nöropati, Antikolinergik sendrom, Nörolojik bozukluklar, Ataksi, ensefalit	
Kardiyak hastalıklar		Kalp disfonksiyonu (palpitasyon, anjina pectoris aritmi gibi)	Perikardiyal efüzyon, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği		Taşikardi,	Atrial fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon Hipertansiyon		Akut dolaşım yetmezliği	Flebit	
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar		Pulmoner disfonksiyon			Pulmoner fibrozis	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, Kusma	Diyare, Konstipasyon, Stomatit			Hemorajik özofajit, Gastrointestinal hemoraji	
Hepatobilier hastalıklar						Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi, Cilt hastalıkları		Eritem, Dermatit, Prürit,		Stevens-Johnson sendromu,

		BTB*		Makülopapüler döküntü, Hiperhidroz		Toksik epidermal nekroliz (TEN)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Amenore			İnfertilite	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozal inflamasyon, yorgunluk, pireksi	Ağrı, titreme, dehidrasyon, anoreksi			Çoklu organ yetmezliği	
Araştırmalar	Hemoglobinin düşüşü, Kreatinin artışı, Üre artışı	AST artışı, ALT artışı, alkalin fosfataz artışı, Bilirubin artışı, Hipokalemi				
Renal ve üriner bozukluklar						Böbrek yetmezliği

*BTB= Başka türlü belirtilemeyen

Bendamustinin allopurinol ve/veya 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 fırsatçı enfeksiyon riski (örn. herpes zoster ile) artabilir.

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

Myelodisplastik sendrom, myeloproliferatif hastalıklar, akut myeloid lösemi ve bronşiyal karsinomayı içeren ikincil tümör bulguları mevcuttur ancak bunların LEVACT tedavisi ile ilgili olduğuna dair bir gösterge yoktur.

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 LEVACT infüzyonundan sonra maksimum tolere edilebilir doz (MTD) 280 mg/m²'dir. İskemik EKG değişiklikleriyle uyumlu olan ve doz kısıtlayıcı olarak düşünülen kardiyak olaylarla ilgili OTK grad 2 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 grad 4 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, konsantrite eritrosit) uygulanabilir veya hematolojik büyüme faktörleri verilebilir.

Bendamustin hidroklorür ve metabolitleri düşük oranda diyalizle uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, alkilleyici ajanlar
ATC kodu: L01AA09

Bendamustin hidroklorür kendisine özgü aktiviteye sahip 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 onarımı bozulur. Bendamustin hidroklorürün antitümöral etkisi farklı insan 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 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 çok düşük çapraz direnç oluşturmuştur. Buna ek olarak, klinik çalışmalarda bendamustinin antrasiklinler, alkilleyici ajanlar ve rituksimab ile tam çapraz direnç oluşturmadığı gösterilmiştir. Ancak değerlendirilen hasta sayısı düşüktür.

Kronik lenfositik lösemi

Kronik lenfositik lösemide kullanım endikasyonu, bendamustin ile klorambusili karşılaştıran bir açık etiket çalışmayla desteklenmektedir. Daha önce tedavi almamış ve tedaviye ihtiyacı olan kronik lenfositik lösemili Binet evre B veya C olan 319 hasta prospektif, çok merkezli, randomize çalışmaya dahil edilmiştir. 6 siklus boyunca 1. ve 2. gün 100 mg/m² bendamustin hidroklorür (BEN) birinci sıra 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 hastalar CLB uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun medyan progresyonsuz sağkalım süresine sahiptiler (21.5 aya karşı 8.3 ay, p<0.0001 en son takipte).

Genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (medyana ulaşılmamıştır). Medyan 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

çıkamamıştır. 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. Temel olan prospektif, çok merkezli, açık çalışmada rituksimab ile monoterapiye veya kombine tedaviye dirençli 100 indolan B-hücreli non-Hodgkin lenfoma hastası tek ajan olarak bendamustin (BEN) ile tedavi edilmiştir. Hastalar daha önce medyan olarak 3 kemoterapi veya biyolojik tedavi kürü almıştır. Önceki rituksimab içeren tedavi sayısı medyan 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/m² i.v.'dir (6 siklus planlanmıştır). Bağımsız bir inceleme komitesinin değerlendirmesine göre genel yanıt oranı, %17 (CR ve CRu) ve %58 kısmi yanıt olmak üzere %75'tir. Medyan remisyon süresi 40 haftadır. Bu doz ve rejimde verildiğinde BEN genelde 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 indolan 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 tedavi sayısı medyan 2 idi. 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. Transplantasyona uygunluk veya belirli hastalıkların eş zamanlı varlığı çalışmaya dahil edilmede rol oynamamıştır. Uygulanan tedavi, her biri prednizon ile kombine olarak, 1 ve 2. günlerde bendamustin hidroklorür 150 mg/m² i.v. veya 1. günde melfalan 15 mg/m² i.v. idi. Tedavinin süresi yanıtı göre bağımlıydı ve BP grubunda ortalama 6.8 siklus ve MP grubunda 8.7 siklus idi.

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 süre BP tedavisiyle 14 ay ve MP tedavisiyle 9 ay olarak bulunmuştur. Remisyon süresi BP tedavisi ile 18 ay ve MP tedavisiyle 12 ay idi. 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:

LEVACT intravenöz uygulanır.

12 denekte 120 mg/m² alana 30 dakikalık infüzyon sonrasında eliminasyon yarı ömrü t_{1/2B} 28.2 dakikadır.

Dağılım:

30 dakikalık i.v. infüzyonu takiben merkezi dağılım hacmi 19.3L idi. Kararlı hal şartları altında i.v. bolus enjeksiyon sonrası merkezi dağılım hacmi 15.8-20.5L'dir.

İlacın %95'inden fazlası plazma proteinlerine (primer olarak albumine) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Hepatik metabolizma ile N-desmetil-bendamustin ve gamma hidroksibendamustin oluşumu sitokrom P450 (CYP) 1A2 izoenzimini içerir. Bendamustinin diğer bir majör metabolizma yolu glutatyon ile konjugasyonu içerir.

In-vitro olarak bendamustin CYP 1A24, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ve CYP 3A4'ü inhibe etmez.

Eliminasyon:

Bendamustinin majör klirens yolu monohidroksi-bendamustin ve dihidroksi-bendamustine hidroliz şeklindedir. 12 denekteki 120 mg/m² vücut yüzey alanına 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 primer olarak polar metabolitler elimine edilir.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerde %30–70 tümör tutulumu ve hafif karaciğer bozukluğu (serum bilirubin <1.2 mg/dl) olan hastalarda farmakokinetik davranış değişmemiştir. Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları olan hastalarda C_{maks}, t_{maks}, EAA, t_{1/2β} dağılım hacmi ve klirens açılarından anlamlı fark yoktur. Bendamustinin EAA'sı ve toplam vücut klirensi serum bilirubin arasında ters orantı vardır.

Böbrek yetmezliği:

Diyaliz hastaları da dahil olmak üzere kreatinin klirensi >10 ml/dk olan hastalar ile, normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları olan hastalar arasında C_{maks}, t_{maks}, EAA, t_{1/2β} dağılım hacmi ve klirens açılarından anlamlı fark izlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 1 ila 19 arasındaki çocuklarda, N-desmetil-bendamustin ve gamma-hidroksi-bendamustin plazma konsantrasyonlarının erişkin kanser hastalarındaki ortalama plazma konsantrasyonları ile benzer zamansal süreçleri izliyormuş gibi gözükmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Farmakokinetik çalışmalara 84 yaşına kadar olan hastalar dahil edilmiştir. Daha yüksek yaş bendamustinin farmakokinetiğini etkilemez.

Farmakokinetik ilişkiler

Bendamustin (28 günlük her siklusün 1 ve 2. günlerinde 90 mg/m²) ve rituksimab (her siklusun 1. gününde 375 mg/m²) kombinasyon tedavisi alan 38 hastanın verileri rituksimabın

bendamustinin farmakokinetiğini etkilemediğini önermektedir. Rituksimab varlığında ve yokluğundaki bendamustinin medyan klirens hesapları birbirinden %8 farklıdır.

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 anomalilerini indükler ve *in-vitro*'da olduğu gibi *in-vivo*'da da mutajeniktir. Dişi farelerde yapılan uzun dönemli çalışmalara göre bendamustin karsinojeniktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Toz flakon açılır açılmaz sulandırılmalıdır.

Hazırlanan konsantrat derhal %0.9 sodyum klorür solüsyonu ile seyreltilmelidir.

İnfüzyonluk çözelti

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra kimyasal ve fiziksel stabilitenin 25°C/%60 RH'da 3.5 saat ve polietilen torbalarda 2°C ile 8°C arasında 2 gün olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, solüsyon hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklanmalıdır.

Sulanmış veya seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk kapaklı ve alüminyum geçmeli başlıklı, 25/26 ml veya 60 ml'lik tip I kahverengi cam flakonlar.

25/26 ml'lik flakonlar 25 mg bendamustin hidroklorür içerir ve 1, 5, 10 ve 20 flakonluk paketlerde sunulur.

60 ml'lik flakonlar 100 mg bendamustin hidroklorür içerir ve 1 ve 5 flakonluk paketlerde sunulur.

Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir.

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

LEVACT 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 serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Mümkünse sıvı geçirmez, kullan at emici folyolu özel güvenliliği olan çalışma alanlarında (laminar akımlı) çalışılması önerilir. 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 ve sonra intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Aseptik teknik kullanılmalıdır.

1. Sulandırma

Her biri 100 mg bendamustin hidroklorür içeren Levact flakonlarını 40 ml'lik enjeksiyon suyu ile çalkalayarak hazırlayın.

Hazırlanan konsantre ml'de 2.5 mg bendamustin hidroklorür içerir ve berrak renksiz bir solüsyon görünümündedir.

2. Seyreltme

Berrak solüsyon elde edilir edilmez (genellikle 5-10 dakika sonra) önerilen toplam LEVACT dozunu hemen %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile, yaklaşık 500 ml'lik hacim elde edecek şekilde, seyreltin.

LEVACT %0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmeli, başka enjektabl solüsyon kullanılmamalıdır.

3. Uygulama

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Mundipharma Ecza Ürünleri Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Büyükdere cad. Yapı Kredi Plaza C BlokNo:40-41 Levent

34330 Beşiktaş/İstanbul

Tel: (0212) 317 47 57

Faks: (0212) 317 47 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/631

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ