Рибомустин



Код АТХ:

- L01AA09

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Бендамустин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий белого цвета, лиофилизированный, микрокристаллический.

	1 фл.
бендамустина гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 30 мг.

55 мг - флаконы темного стекла объемом 26 мл (1) - пачки картонные.
55 мг - флаконы темного стекла объемом 26 мл (5) - пачки картонные.
55 мг - флаконы темного стекла объемом 26 мл (10) - пачки картонные.
55 мг - флаконы темного стекла объемом 26 мл (20) - пачки картонные.

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий белого цвета, лиофилизированный, микрокристаллический.

	1 фл.
бендамустина гидрохлорид	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 120 мг.

220 мг - флаконы темного стекла объемом 60 мл (1) - пачки картонные.
220 мг - флаконы темного стекла объемом 60 мл (5) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия

преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антиметаболическими свойствами (эффектом пуринового аналога).

Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях in vitro на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечноклеточная карцинома, злокачественные новообразования предстательной железы и головного мозга) и in vivo – на различных экспериментальных моделях опухолей (меланома, рак молочной железы, саркома, лимфома, лейкоз и мелкоклеточный рак легкого). Бендамустин не демонстрирует или демонстрирует лишь в незначительной степени перекрестную резистентность в человеческих опухолевых клеточных линиях с различными механизмами устойчивости.

Это частично объясняется взаимодействием с ДНК, которое, по сравнению с другими алкилирующими средствами, длится дольше (например, была обнаружена только частичная перекрестная резистентность с другими алкилирующими средствами, такими как циклофосфамид, кармустин или цисплатин). Кроме того, в клинических исследованиях было обнаружено, что не существует полной перекрестной резистентности между бендамустином и антрациклинами или алкилатами.

Фармакокинетика

Распределение

После однократной 30-минутной в/в инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м^2 поверхности тела бета-фаза элиминации ($T_{1/2\beta}$) составляет 28.3 мин. V_d при 30-минутной в/в инфузии составляет 19.3 л, при последующем систематическом введении и достижении равновесной концентрации V_d составляет от 15.8 до 20.5 л. В системном кровотоке бендамустин активно связывается с белками плазмы (> 95%), главным образом, с альбумином.

Способность бендамустина к связыванию с белками плазмы крови не нарушается при низких концентрациях альбумина в плазме крови, у пациентов в возрасте старше 70 лет и при поздних стадиях опухолей.

Метаболизм

Бендамустина гидрохлорид метаболизируется преимущественно в печени. Основным путем выведения бендамустина гидрохлорида из организма является его гидролиз с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. In vitro бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

Выведение

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной в/в инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м^2 поверхности тела составило 639.4 мл/мин. Около 20% введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 ч.

Количество экскретируемого с почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин.

С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При 30-70% опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени (сывороточный билирубин <1.2 мг/дл), фармакокинетика не имела значимых различий от таковой у пациентов с нормальной функцией печени и почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, $T_{1/2\beta}$, V_d и выведения.

Фармакокинетические параметры у пациентов с КК > 10 мл/мин, в т.ч. находящиеся на диализе, не отличались существенно от таковых у пациентов с нормальной функцией почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, $T_{1/2\beta}$, V_d и выведения.

Пациенты старше 84 лет не включались в исследование фармакокинетики бендамустина, у лиц старше 18 и младше 84 лет фармакокинетические параметры значимо не различались.

Не обнаружено различий в фармакокинетике в зависимости от расы.

Показания к применению:

— хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена);

— индолентные неходжкинские лимфомы в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на

фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии с включением ритуксимаба и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-й линии.

Относится к болезням:

- Лейкоз
- Лимфома

Противопоказания:

— умеренная и выраженная печеночная недостаточность;

— желтуха;

— количество нейтрофилов менее 1500/мкл и/или тромбоцитов менее 75 000/мкл;

— хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии;

— инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией;

— детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость.

С *осторожностью* следует назначать препарат при легкой печеночной недостаточности, при нарушениях функции почек.

Пациенты с наличием в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний (инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия) нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле ЭКГ в процессе терапии Рибомустином.

Способ применения и дозы:

При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.

Рибомустин предназначен для в/в введения.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Рибомустин вводят в дозе 100 мг/м^2 поверхности тела в/в в виде 30-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 28-дневного цикла (до 6 циклов).

В случае развития гематологической токсичности 3-4 степени или негематологической токсичности ≥ 2 степени выраженности введение Рибомустина должно быть отложено как минимум до восстановления показателей абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1000/мкл и количества тромбоцитов ≥ 75 000/мкл и/или снижения степени выраженности негематологической токсичности до 1 степени и менее.

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии токсичности 3-4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до 50 мг/м^2. В случае повторного возникновения гематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 25 мг/м^2.

Модификация доз при негематологической токсичности: при клинически выраженных признаках 3-4 степени токсичности дозу Рибомустина при последующих циклах следует снизить до 50 мг/м^2.

Неходжкинская лимфома

Монотерапия: Рибомустин вводят в дозе 120 мг/м^2 в виде 60-минутной инфузии в 1 и 2 дни каждого 21-дневного цикла (до 8 циклов).

Модификация доз при гематологической токсичности: при развитии токсичности 4 степени доза препарата при последующих циклах должна быть снижена до 90 мг/м^2. В случае повторного возникновения гематологической токсичности 4 степени доза препарата должна быть снижена до 60 мг/м^2.

Модификация доз при негематологической токсичности: при развитии токсичности 3-4 степени дозу Рибомустина при

последующих циклах следует снизить до 90 мг/м^2. В случае повторного возникновения негематологической токсичности 3-4 степени доза препарата должна быть снижена до 60 мг/м^2.

Комбинированная терапия: Рибомустин вводят в дозе 60 мг/м^2 поверхности тела в/в в виде 30-минутной инфузии ежедневно с 1-го по 5-й дни, винкристин - в/в в 1-й день, преднизолон - в дозе 100 мг/м^2 в/в ежедневно с 1-го по 5-й дни каждого 21- дневного цикла.

Применение у **пациентов с нарушением функции печени**

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нормальной функцией печени (концентрация билирубина в сыворотке крови <1.2 мг/дл). При **легкой степени печеночной недостаточности** препарат следует применять с осторожностью. При **умеренной** (активность АЛТ и/или АСТ в 2.5-10 раз выше ВГН или концентрация сывороточного билирубина выше ВГН в 1.5-3 раза) или **тяжелой печеночной недостаточности** (концентрация билирубина в сыворотке крови > 3×ВГН) бендамустин применять нельзя.

Применение у **пациентов с нарушением функции почек**

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с КК >10 мл/мин.

Правила приготовления раствора для инфузий

Содержимое флакона 25 мг разводят в 10 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения.

Содержимое флакона 100 мг разводят в 40 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения.

Полученный бесцветный прозрачный концентрат содержит 2.5 мг/мл бендамустина. После 5-10 минутной экспозиции необходимая доза Рибомустина растворяется в 500 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузии. Химическая и физическая стабильность данного раствора сохраняется на протяжении 5 ч при комнатной температуре и 5 дней при хранении в холодильнике.

С микробиологической точки зрения препарат следует вводить сразу же после приготовления раствора, если метод разведения не исключает возможности его микробного обсеменения.

Если готовый к использованию препарат не вводится сразу же после приготовления, ответственность за время и условия хранения готового раствора несет приготовившее его лицо.

Побочное действие:

При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

Нежелательные реакции перечислены по частоте их регистрации в соответствии со следующей градацией: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, анемия, тромбоцитопения; часто – кровотечения; очень редко – гемолиз.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, боль в животе, диспепсия; часто – диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина; очень редко - геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - аритмия, тахикардия, снижение АД; нечасто – выпот в полости перикарда; редко – острая сосудистая недостаточность; очень редко - инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, флебит.

Со стороны дыхательной системы: часто – нарушение функции дыхания, кашель, одышка, свистящее дыхание, назофарингит; очень редко - фиброз легких, первичная атипичная пневмония.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение, бессонница; часто – нарушения вкуса, тревожность, депрессия; редко – повышенная сонливость, афония; очень редко - парестезия, периферическая сенсорная невропатия, антихолинэргический синдром, атаксия, энцефалит.

Дерматологические реакции: очень часто – алопеция; часто – кожная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, повышенная ночная потливость, гипергидроз; очень редко – эритема, дерматит, зуд, макулопапулезная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине; часто – артралгия, боль в конечностях, боль в костях.

Аллергические реакции: часто – реакции гиперчувствительности (аллергический дерматит, крапивница); редко –

анафилактические/анафилактоидные реакции; очень редко – анафилактический шок.

Со стороны половой системы: часто – аменорея; очень редко – бесплодие.

Местные реакции: часто – боль в месте инъекции, эритема; редко – некроз окружающих тканей.

Прочие: очень часто – повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперурикемия; часто – периферические отеки, гипокалиемия; редко – сепсис; очень редко – синдром лизиса опухоли.

Передозировка:

При применении максимальной однократной дозы 280 мг/м^2 у пациентов на 7-21 день наблюдались нарушения на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, синусовая тахикардия, изменения сегмента ST и зубца T и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Специфический антидот неизвестен. В случае возможной передозировки следует тщательно наблюдать за пациентом, включая мониторинг гематологических показателей и показателей ЭКГ. Лечение симптоматическое. Диализ малоэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Никаких специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось.

Активные метаболиты бендамустина, гамма-гидроксибендамустин (M3) и N-десметил-бендамустин (M4) образуются под действием CYP1A2. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови. Индукторы CYP1A2 (например, омепразол, курение) потенциально могут уменьшить плазменные концентрации бендамустина и увеличить концентрацию его активных метаболитов в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов или индукторов CYP1A2 или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Бендамустин в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами усиливает эффект подавления костного мозга и токсические свойства. Как и другие цитостатики бендамустин подавляет выработку антител, усиливая риск инфекции при вакцинации.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Рибомустином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

На фоне терапии следует регулярно, как минимум один раз в неделю контролировать показатели периферической крови и показатели активности печеночных ферментов.

Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило наблюдается на 14-20 день, восстановление - через 3-5 недель.

При использовании Рибомустина отмечено изменение функции почек, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить с последующим охлаждением места введения и поднятием руки, где произошла экстравазация. Оставшийся препарат должен быть введен в другую вену.

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием. Пациентам на фоне терапии и как минимум в течение 6-ти месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением данного препарата.

При попадании на кожу и слизистые оболочки необходимо промыть их водой с мылом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования воздействия препарата Рибомустин на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако во время терапии препаратом отмечались атаксия, периферическая невропатия, сонливость. Если подобные явления отмечаются, пациентам следует избегать управления траспортными средствами и работы с механизмами.

При нарушениях функции почек

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с КК >10 мл/мин.

При нарушениях функции печени

На основании фармакокинетических данных, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нормальной функцией печени (концентрация билирубина в сыворотке крови <1.2 мг/дл). При легкой степени печеночной недостаточности препарат следует применять с осторожностью. При умеренной (активность АЛТ и/или АСТ в 2.5-10 раз выше ВГН или концентрация сывороточного билирубина выше ВГН в 1.5-3 раза) или тяжелой печеночной недостаточности (концентрация билирубина в сыворотке крови > 3×ВГН) бендамустин применять нельзя.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ribomustin