БЕКИТЕМ
Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
Дары-дармектер жана медициналык
техникалар менен камсыздандыруу
департаментинин директорунун
орун басары
Джанкорозова М.К._______________
«15» ___март___ **2019-ж.**

ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА НУСКАМА

РИБОМУСТИН (RIBOMUSTIN)

Соодадагы аталышы: Рибомустин

Эл аралык патенттелбеген аталышы: бендамустин (bendamustine)

Дарынын түрү: инфузиялар үчүн эритме даярдоо үчүн концентрат даярдоого арналган порошок

Курамы
1 флакон камтыйт:
активдүү зат: *бендамустин гидрохлориди 25 мг/ 100 мг*
көмөкчү заттар: *маннитол.*

Сүрөттөмөсү
Ак түстөгү, микрокристаллдуу лиофилизацияланган порошок

Фармадарылык тобу: шишикке каршы дары, алкилдөөчү каражат
АТХ коду: [L01AA09]

Фармакологиялык касиеттери
Фармакодинамикасы
Таасир берүү механизми
Бендамустин гидрохлориди бифункционалдык алкилдоочү активдүүлүктөгү шишикке каршы дары болуп саналат. Бендамустин гидрохлориди айрыкча бир чынжырлуу жана эки чынжырлуу ДНКнын алкилациялоонун жыйынтыгында молекулалардын кайчылаш тигишинин пайда болушу менен байланышкан. Мунун жыйынтыгында ДНКнын матрицалык функциясы, анын синтези жана калыбына келиши бузулат. Ошондой эле бендамустин кошумча антиметаболикалык касиеттерге (пурин аналогунун натыйжасы) ээ экендиги жөнүндө маалыматтар бар. Бендамустин глоридинин антинеопластикалык натыйжасы ар кандай шишик клетка сызыктарында (сүт безинин рагы, майда клеткалуу эмес жана майда клеткалуу өпкө рагы, жумурткалыктардын рагы жана лейкоздун ар кандай түрлөрү) көп сандаган *in vitro* изилдөөлөрдө жана *in vivo* – чычкан, келемиш жана адамдын шишиктеринин

ар кандай эксперименталдык моделдеринде (меланома, сүт безинин рагы, саркома, лимфома, лейкоз жана өпкөнүн майда клеткалуу рагы) көрсөтүлгөн.
Бендамустин гидрохлориди башка алкилдөөчү дарылардан айырмаланган адамдын шишигинин клеткалык сызыктарында натыйжалуулукка ээ болгон. Таасир этүүчү зат абдан төмөн же адамдын шишигиндеги резистенттүүлүктүн ар кандай механизминдеги клеткалык сызыктарында кайчылаш резистенттүүлүктүн жоктугунан улам, ДНК менен салыштырмалуу туруктуу өз ара аракеттенишүүдө аз дегенде жарым-жартылай таасирге ээ болгон. Андан тышкары клиникалык изилдөөлөр бендамустиндин антрациклиндер, алкилация кылуучу дарылар жана ритуксимаб менен толук кайчылаш резистенттүүлүктүн жоктугун көрсөттү. Бирок баалоодон өткөн бейтаптардын саны анча көп эмес.

Өнөкөт лимфоцитардык лейкоз
Өнөкөт лимфоцитардык лейкоздо колдонууга карата көрсөтмө бендамустин жана хлорамбуцилди салыштыруу жүргүзүлгөн жалгыз ачык изилдөөнүн жыйынтыктары менен тастыкталат. Проспективдүү, көп борборчул, рандомизацияланган изилдөөгө мурда дарылана элек өнөкөт лимфоцитардык лейкоз (Бинет боюнча В жана С баскычтарындагы) менен жабыркаган 319 бейтап киргизилген. Биринчи сызыктагы бендамустин гидрохлорид менен 100 мг/м² к/га 1-жана 2-күндөрү (BEN) 0,8 мг/кг хлорамбуцил менен эки топто тең 6 циклдин ичинде 1 жана 15-күндөрү (CLB) дарылоону салыштырышкан. Бейтаптар шишиктин лизис синдромунун алдын алуу үчүн аллопуринол алышты. BEN кабыл алган бейтаптар CLB (21,5 жана 8,3 ай, $p < 0,0001$ акыркы көзөмөлдөп байкоодо) алган бейтаптарга салыштырмалуу оорусу күчөбөстөн жашап кетүүнүн кыйла узагыраак медианасын көрсөтүштү. Жалпы жашап кетүү боюнча айырмачылык статистикалык мааниге жеткен жок (медианага жетишилген жок). Ремиссиянын узактыгынын медианасы BEN тобунда 19 айды жана CLB тобунда 6 айды түздү ($p < 0,0001$).
Эки топто тең коопсуздукту баалоо мүнөз жана жыштык көз карашынан алганда кандайдыр бир кыйыр натыйжаларды аныктаган жок. Бейтаптардын 34%да
BEN дозасы төмөндөгөн. Бейтаптардын 3,9%да BEN дарылоо аллергиялык реакциялардын өөрчүшүнөн улам токтогон.
Индоленттик неходжкин лимфомалары
Индоленттик неходжкин лимфомаларында пайдаланууга көрсөтмө II фазадагы көзөмөлдөнбөгөн эки изилдөөнүн жыйынтыктарына негизделген. В-клеткалуу индоленттик неходжкин лимфомалары менен жапа чеккен, моно- же аралаш дарылоо түрүндөгү ритуксимабга резистенттүү 100 бейтапты пилоттук проспективдүү көп борборчул ачык изилдөөдө BEN монодарылоосун алышты. Химио- же биодарылоонун мурдагы курстарынын медианасы 3тү түздү. Мурда ритуксимаб колдонуу менен курстардын саны 2ге барабар болду. Бейтаптар ритуксимаб менен дарылоого жооп беришкен жок же 6 айдын ичинде оорунун күчөшү байкалган. BEN дозаы к/и 1-жана 2-күндөрү аз дегенде 6 циклдин ичинде 120 мг/м² түздү. Дарылоонун узактыгы жооптон көз каранды (пландалган 6 цикл). Жалпы жооптун жыштыгы көз карандысыз баалоочу комитеттин баасы боюнча 75%ды түздү, анын ичинде толук ремиссия менен 17% (ПР жана тастыкталбаган ПР) жана 58% - жарым-жартылай ремиссия. Ремиссиянын узактыгынын медианасы 40 жуманы түздү. Жалпысынан BEN ушул дозада жана ушул дарылоо режиминде жакшы көтөрө тургандыгын көрсөттү.
Бул колдонууга карата көрсөтмө 77 бейтаптын катышуусундагы ошондой эле башка проспективдүү, көп борборчул, ачык изилдөөдө дагы тастыкталган. Бейтаптардын популяциялары гетерогендүү болгон: индоленттик жана трансформацияланган В-клеткалуу неходжкин лимфомалар, ритуксимабга моно- жана аралаш дарылоого карата резистенттүү. Бул бейтаптардан ритуксимаб менен дарылоого жооп берген жок же аларда 6 айдын ичинде оорунун күчөшү байкалган же мурда ритуксимаб дарылоосуна начар реакциялар болгон. Химио- же биодарылоонун мурдагы курстарынын медианасы 3тү түздү. Мурда ритуксимаб колдонуу менен өткөрүлгөн курчтардын санынын медианасы 2ге барабар болгон. Жалпы

жооптун жыштыгы 76%ды түздү, ремиссиянын узактыгынын медианасы – 5 ай (29 [95% ДИ 22.1, 43.1] жума).

Көп сандаган миелома

Проспективдүү, көп борборчул, рандомизацияланган ачык изилдөөгө күчөгөн көп сандаган миелома менен 131 бейтап катышты (II баскыч Дьюри-Сальмон боюнча күчөө менен же III баскыч). Бендамустин гидрохлориддин преднизон менен айкалыштагы (BP) биринчи сызыгындагы дарылоону мелфалан жана преднизон (MP) режими менен салыштырышты. Бендамустин гидрохлориддин дозасы к/га 150 мг/м² 1 жана 2-күндөрү же преднизон менен айкалышууда 1-күнү к/га15 мг/м² мелфалан. Дарылоонун узактыгы жооптон көз каранды болгон, орто эсеп менен BP тобунда 6,8 жана MP тобунда 8,7 циклди түздү. BP алып жаткан бейтаптар MP алып жаткан (15 [95% ДИ 12-21] 12 бейтапка салыштырмалуу [95% ДИ 10-14] ай) (p=0,0566) оорусу күчөбөстөн жашап кетүүнүн кыйла узак медианасын көрсөтүштү. Дарылоо ийгиликсиз болгонго чейин убакыттын медианасы BPде 14 айды жана MPда 9 айды түздү. Ремиссиянын узактыгы BP тобунда 18 айды жана MP тобунда 12 айды түздү. Жалпы жашап кетүүдөгү айырмачылык статистикалык мааниге жеткен жок (BP тобунда 35 ай жана MP тобунда 33 ай). Эки топтогу көтөрүмдүүлүк дарылардын коопсуздугунун белгиленген профилине дал келди, ошол эле учурда дозанын төмөндөшү көп учурда BP тобунда болуп жатты.

Фармакокинетикасы

Бөлүштүрүү

Бендамустинди 12 субъектиге 120 мг/м2 дозасында 30 минуттук кан тамыр ичине инфузияны бир жолу жасагандан кийин дененин үстүндөгү бета-фаза элиминация ($T_{1/2ß}$) 28,2 мүин түздү. 30 минуттук кан тамыр ичине инфузия жасоодо бөлүштүрүү көлөмү 19,3 л түзөт, кийинки системалуу куюуда жана тең салмактуу концентрацияга жетишүүдө бөлүштүрүү көлөмү 15,8ден 20,5 л чейин жетет. Системалуу кан айланууда бендамустин плазма белоктору (> 95%) менен, башкысы альбумин менен активдүү байланышат.

Зат алмашуу

Бендамустин гидрохлориди көбүнчө боордо сициирилет. Организмден бендамустин гидрохлориддин бөлүнүп чыгуусунун негизги жолу моногидрокси- жана дигидроксибендамустиндин пайда болушу менен гидролиз болуп саналат. Гамма-гидроксибендамустин (M3) жана N-десметилбендамустиндин (M4) боордо пайда болуусуна P 450 цитрохомунун CYP 1A2 изоферменти тартылган. Бендамустиндин зат алмашуусунун дагы бир маанилүү жолу – глутатион менен коньюгациялануусу. *In vitro* бендамустин CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 жана CYP 3A4 басаңдатбайт.

Элиминация жана экскреция

Дарыны 12 субъектиге 120 мг/м2 дозада 30 минуттук кан тамыр ичине инфузия жасоодо дененин үстүңкү бетинин жалпы клиренсинин орточо мааниси 639,4 мл/мин түздү. Дарынын 20 %га жакын жасалган дозасы 24 сааттын ичинде бөйрөктөр аркылуу экскрецияланды.

Бөйрөк менен экскрецияланган өзгөрбөгөн бендамустиндин жана анын метаболитттеринин саны кемүү тартибинде төмөндөгүдөй жайгашкат: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > кычкылданган метаболит > N-десметилбендамустин.

Өт менен айрыкча полярдык метаболиттер чыгарылат.

Бейтаптардын ар кандай топторундагы фармакокинетикасы

Боорунун функциясы бузулган бейтаптар: боордун шишикке жабыркаган 30-70%да жана боордун функциясы бир аз начарлаганда (сары суу билирубини <1,2 мг/дл) фармакокинетика бөйрөк жана боору нормалдуу иштеген бейтаптарга салыштырмалуу максималдуу концентрацияга (Cmax), максималдуу концентрацияга жетишүү убактысы (t max), «концентрация- убакыт» кыйшык аянты (AUC), жарым-жартылай чыгуу мезгили (T1/2ß) боюнча анчалык айырмачылыкка ээ болгон жок. AUC жана бендамустиндин жалпы клиренси билурубиндин сары суу концентрациясы боюнча кайрадан пропорционалдуу болду.

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар: креатинин клиренси менен, анын ичинде диализдеги бейтаптардагы фармакокинетикалык параметрлер > 10 мл/мин боор жана бөйрөктүн
н
о
р
м
а

бөлүштүрүү жана чыгаруу жаатында анчалык айырмаланышкан жок.
Улгайган бейтаптар: 84 жаштан улуу курактагы бейтаптар бендамустиндин фармакокинетикасын изилдөөгө катышкан жок, 18 жашка чейинки жана 84 жашка чейинки адамдарда фармакокинетикалык параметрлер анчалык айырмаланган жок.

Колдонууга көрсөтмө

- Өнөкөт лимфоцитардык лейкоз (биринчи сызыктагы дарылоодо пайдалануунун натыйжалуулугу хлорамбуцилден башка химиопрепараттарга салыштырмалуу аныкталган жок).
- Индолеттик неходжкин лимфомалары ритуксимабды киргизүү менен жасалган дарылоо аяктагандан кийин 6 айдын ичинде жана 1-сызыктагы дарылоо катары аралаш дарылоонун көрүнүшүндө күчөө байкалган бейтаптардын монодарылоосунда.
- Көп сандаган (өрчүүсү менен II стадиясы же Дьюри-Сальмону боюнча III стадия) преднизолон менен комбинацияланган биринчи сызыктагы дарылоосу, жүлүн клеткаларын аутологиялык трансплантациялоо көрсөтүлбөгөн жана диганоз коюп жаткан учурда талидомид же бортезомибди киргизүү менен дарылоону колдонууга тоскоол болуучу нейропатиянын клиникалык белгилери бар болгон 65 жаштан жогорку курактагы бейтаптарга.

Колдонууга каршы көрсөтмө

- Активдүү затка же кайсы гана болбосун көмөкчү курам бөлүктөргө карата жогорку сезгичтик же аларды көтөрө албастык;
- Бала эмизүү мезгили;
  Оор боор алсыздыгы (кандын сары суусундагы билирубиндин децгээли > 3,0 мг/дл);
- Сарык;
- Оор даражадагы жүлүн мээ супрессиясы жана кандын жалпы анализинин маанилүү өзгөрүүлөрү (лейкоциттердин жана/же тромбоциттердин санынын < 3000/мкл чейин жана ага ылайык < 75000/мкл чейин төмөндөшү);
- Дарылоо башталганга чейин 30 күндөн кем эмес убакытта жасалаган хирургиялык кийлигишүү;
- Өзгөчө лейкоцитопения менен байланышкан инфекциялар;
- Сары калтыратмага каршы жасалган вакцинация.
- Балдар курагы

Этияттык менен
Кош бойлуулук, бөйрөк функциясынын оор даражадагы бузулушу; оору таржымалында миокард инфаркты, ишемия, артимия эпизоддору (мындай бейтаптар суу-электролиттик тец салмактуулугуна, өзгөчө калийге кылдат мониторинг жүргүзүүгө жана бендамустин менен дарылоо жүргүзүү процессинде ЭКГга муктаж) сыяктуу олуттуу кардиологиялык оорулары бар бейтаптарга.

Колдонуу жолу жана дозалар
Кан тамыр ичине инфузия жасоо үчүн 30-60 минут ичинде.
Инфузияны химиодарылоо жаатында тажрыйбасы бар дарыгер-химиотерапевттин көзөмөлү астында жүргүзүү керек.
Жүлүн мээсинин начар функциясы химиодарылоонун таасири астында гематологиялык уулануунун көбөйүүсүнө адып келиши ыктымал.
Эгерде лейкоциттердин жана/же тромбоциттердин саны < 3000/мкл чейин же ага ылайык < 75 000/мкл чейин төмөндөсө дарылоону баштоого болбойт.

Өнөкөт лимфоцитардык лейкозго монодарылоо жүргүзүү

Дененин үстүңкү бетине 100 мг/м² Бендамустин гидрохлорид каражатын ар бир 4 жумада 1 жана 2-күндөрү 6 циклге чейин.
Ритуксимабга резистенттүү индоленттик неходжкин лимфомаларына монодарылоо жүргүзүү
Дененин үстүңкү бетине 120 мг/м² Бендамустин гидрохлорид каражатын ар бир 3 жумада 1 жана 2-күндөрү 6 циклге чейин.
Көп сандаган миелома
Дененин үстүңкү бетине 120-150 мг/м² Бендамустин гидрохлорид каражатын 1 жана 2-күндөрү, преднизон 60 мг/м² дененин үстүңкү бетине ар бир 4 жумада 1ден баштап 4-күнгө чейин 3 циклден кем эмес к/га куюу же ичүү.

Эгерде лейкоциттердин жана/же тромбоциттердин саны < 3000/мкл чейин же ага ылайык < 75 000/мкл чейин төмөндөсө дарылоону токтотуу же кийинкиге калтыруу керек. Дарылоону лейкоциттердин саны > 4000/мкл жана тромбоциттер > 100 000/мкл чейин жогорулагандан кийин кайра баштоого болот.

Лейкоциттердин жана тромбоциттердин минималдуу санына 3-5 жума өткөндөн кийин калыбына келтирүү менен 14-20 күндөн кийин жетишилет. Дарылоонун ортосундагы тыныгууларда кандын көрсөткүчтөрүнө катуу көзөмөл жүргүзүү сунушталган.
Гематологиялык эмес ууланууда дозанын төмөндөшү мурдагы циклдеги Уулуулуктун Жалпы Критерийлеринин (Common Toxicity Criteria , CTC) шкаласы боюнча оордукка негизделүүгө тийиш. Дозаны 50%га төмөндөтүү CTC боюнча уулуулуктун 3-даражасында сунушталган. CTC боюнча уулуулуктун 4-даражасында дарылоону токтотуу сунушталган.
Эгерде бейтапка дозаны модификациялоо зарыл болсо, жекече тандалган дозаны дарылоонун тиешелүү циклинин 1 жана 2-күндөрү киргизүү керек.
Боордун иштеши бузулган бейтаптарга колдонуу
Фармакокинетикалык маалыматтардын негизинде жеңил даражадагы боор алсыздыгы менен жапа чеккен бейтаптардын дозасын оңдоонун зарылчылыгы жок (кандын сары суусундагы билирубиндин концентрациясы <1,2 мг/дл). Боордун иштеши орточо бузулган учурда (сары суу билирубини 1,2-3,0 мг/дл) дозаны 30%га азайтуу сунушталган.
Боордун функциясы оор бузулган (сары суу билирубини > 3,0 мг/дл) бейтаптар тууралуу маалыматтар жок.
Бөйрөктүн иштеши бузулган бейтаптарга колдонуу
Фармакокинетикалык маалыматтардын негизинде креатинин клиренси >10 мл/мин болгон бейтаптарда дозада оңдоонун зарылчылыгы жок. Бөйрөктүн оор даражада бузулуусу менен жапа чеккен бейтаптарга дарыны пайдалануу тууралуу маалыматтар жок.
Балдар
Ушул учурда балдар курагындагы бейтаптарды дарылоо үчүн бендамустин гидрохлоридин колдонуунун коопсуздугу жана натыйжалуулугу аныкталган эмес. Ушул учурда жеткиликтүү болгон маалыматтар доза боюнча сунуштарды чыгаруу үчүн жетишсиз.
Улгайган курактагы бейтаптар
Улгайган курактагы бейтаптарга дозаларды оңдоо талап кылынаары жөнүндө маалыматтар жок.
Инфузиялар үчүн эритме даярдоо боюнча сунуштар
1. Эритүү
25 мг флакондун ичиндегини инъекциялар үчүн 10 мл сууга эритишет жана толук эрип кеткиче чайкашат.
100 мг флакондун ичиндегини инъекциялар үчүн 40 мл сууга эритишет жана толук эрип кеткиче чайкашат.
Алынган түссүз тунук концентрат 2,5 мг/мл бендамустинди камтыйт.

2. Аралаштыруу

5-10 минуттук экспозициядан кийин Рибомустиндин зарыл болгон дозасы инфузия үчүн натрий хлоридинин 0,9% эритмесине акыркы 500 мл көлөмдү алганга чейин аралаштырылат. Рибомустинди натрий хлоридинин 0,9% эритмесине аралаштырат, инъекциялар үчүн башка эритмелерди колдонууга жол берилбейт.

3. Куюу

Эритмени кан тамыр ичине инфузия жасоо аркылуу 30-60 минуттун ичинде куюу керек.

Флакондор бир жолу гана колдонууга арналган.

Кайсы гана болбосун колдонулган дары же калдык продуктуларын жергиликтүү талаптар боюнча утилдештирүү зарыл.

Кыйыр таасирлер

Бендамустин гидрохлоридин колдонуудагы эң эле кеңири жайылган жагымсыз реакциялар – гематологиялык жагымсыз реакциялар (лейкопения, тромбоцитопения), теринин уулуулугу (аллергиялык реакциялар), системалуу симптомдор (калтыроо), ашказан-ичеги бузулуулары (жүрөк айлануу, кусуу).

Төмөндөгү таблицада клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө бендамустин гидрохлоридин колдонууда алынган маалыматтар көрсөтүлгөн.

Органдардын системаларынын классы MedDRA	**Абдан тез-тез ≥1/10**	**Тез-тезден ≥1/100 до <1/10**	**тез-тез эмес ≥1/1000 до <1/100**	**Сейрек ≥1/10000 до <1/1000**	**Абдан сейрек <1/10000**	**Жыштыкгы белгисиз (колдо болгон маалыматтардын негизинде бааланышы мүмкүн эмес)**
Инфекциялык мите оорулары	Инфекциялар ААТ* Анын ичинде оппортунистик инфекциялар (мисалы, курчама чакалай, цитомегаловирус, В гепатити)		Пневмоцисттик пневмония	Сепсис	Баштапкы атипиялык пневмония	
Залалсыз, залалдуу жана такталбаган (анын ичинде полип жана ыйлаакчалар) шишиктер		Шишиктин лизис синдрому	Миелодиспластикалык синдром, курч миелоиддик лейкоз			
Кан жана лимфа системасы	Лейкопения ААТ*,	Кансыроо, аз кандуулук, нейтропения	Панцитопения	Жүлүн мээ жетишсиздиги	Гемолиз	

тарабынан болгон бузулуулар	тромбоцитопения, лимфопения					
Иммундук система тарабынан болгон бузулуулар		Жогорку сезгичтик ААТ*		Анафилактикалык реакция, анафилактоиддик реакция	Анафилактикалык шок	
Нерв системасы тарабынан болгон бузулуулар	Баш оору	Уйкусуздук, баштын айлануусу		Уйкусуроо, афония	Дисгевзия, парестезия, четки сенсордук невропатия, антихолинергиялык синдром, неврологиялык бузулуулар, атаксия, энцефалит	
Жүрөк жактагы бузулуулар		Жүрөк дисфункциясы, мисалы, жүрөктүн согуу сезими, стенокардия, аритмия	Перикардиалдык выпот (суюктуктун топтолушу), миокард инфаркты, жүрөк жетишсиздиги		Тахикардия	Ирмелүүчү аритмия
Кан тамырлар жактагы бузулуулар		Гипотензия, гипертензия		Кан айлануунун курч жетишсиздиги	Флебит	
Көкүрөк клеткасы, көкүрөк клеткасынын органдарынын жана орто көңдөй тараптагы бузулуулар		Өпкө функциясынын бузулушу			Өпкө фиброзу	Пневмония Диффуздук альвеолярдык кансыроо
Ашказан-ичеги системасы тараптагы бузулуулар	Жүрөк айлануу, кусуу	Ич өтүү, ич катуу, стоматит			Геморрагикалык эзофагит, ашказан-ичеги кансыроосу	

Тери тараптагы жана тери астындагы бузулуулар		Алопеция, тери бузулуулары ААТ* Бөрү жатыш		Эритема, дерматит, кычышуу, макулопапулездук бүдүрчөлөр, тердин ашыкча бөлүнүүсү		Стивенс-Джонсон синдрому, уулуу эпидермалдык некролиз (ТЭН) Эозинофилия жана системалуу симптомдор менен дары реакциясы (DRESS-синдром)*
Жыныс органдары жана сүт бези тараптагы бузулуулар		Аменорея			Тукумсуздук	
Боор жана өт чыгаруучу жолдор тараптагы бузулуулар						Боор алсыздыгы
Жалпы бузулуулар жана дары куйган жердеги бузулуулар	Былжыр челдердин сезгениши, чарчоо, калтыроо	Оортуу, калчылдоо, суусуздануу, анорексия			Полиорганды к жетишсиздик	
Лабораторд ук жана аспаптык маалыматтар	Гемоглобиндин төмөндөшү, креатининдин жогорулашы, мочевинанын жогорулашы	АСТ жогорулашы, АЛТ жогорулашы, щелочтук фосфатазанын жогорулашы, билирубиндин жогорулашы, гипокалиемия				

Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдорундагы бузулуулар						Бөйрөк алсыздыгы

ААТ = андан ары тастыкталбайт
*= ритуксимаб менен айкалышкан дарылоо

Тандалган жагымсыз реакцияларды сүрөттөө
Атайылабастан тамырдан тышкары куюудан кийин некроздун өзүнчө учурлары, ошондой эле шишиктин лизис синдрому жана анафилаксия жөнүндө кабарланган.

Миелодиспластикалык синдром жана курч миелоиддик лейкоздун өөрчүү коркунучу алкилация кылуучу дарыларды (анын ичинде бендамустин) колдонуу менен дарыланып жаткан бейтаптарда жогорулайт. Экинчи залалдуу шишик химиодарылоо аяктагандан кийин бир канча жылдан кийин пайда болушу мүмкүн.
Шектелип жаткан жагымсыз реакцияларды билдирүү
Шектелген жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүүлөрдү берүү дары каражатын каттагандан кийин чоң мааниге ээ. Бул дары каражатынын пайдасы жана тобокелчиликтеринин катышына тынымсыз көзөмөл жүргүзүүгө мүмкүнчүлүк берет. Медицина кызматкерлеринен билдирүүлөрдү жеткирүүнүн улуттук системасы аркылуу кайсы гана болбосун жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүүнү өтүнүшөт.

Ашыкча доза
Ар бир 3 жумада 1-күнү Рибомустиндин 30 минуттук инфузиясынан кийин максималдуу көтөрүүчү доза (МКӨ) 280 мг/м^2 түздү. СТС боюнча ЭКГдагы ишемиялык өзгөрүүлөр менен тастыкталган жана дозаны лимитке салуучу деп таанылган 2-даражадагы кардиологиялык окуялар аныкталды.
Ар бир 3 жумада 1- жана 2-күнү Рибомустин дарысынын 30 минуттук инфузиясынан кийин максималдуу көтөрүүчү доза (МКд) 180 мг/м^2 түздү. Дозаны лимитке салуучу уулуулук 4-даражадагы тромбоцитопения түрүндө көрүндү. Кардиологиялык уулуулук дарылоонун ушул режиминде дозаны лимитке салуучу болуп саналган жок.
Дарылоо
Спецификалык антидот жок. Жүлүн мээге трансплантация жүргүзүүгө жана кан куюуга (тромбоциттер, концентрацияланган эритроциттер) же гематологиялык кыйыр реакцияларды көзөмөлдөө үчүн натыйжалуу дарылоо катары гематологиялык факторлорду кабыл алууга болот.
Бендамустин гидрохлоридинин жанан анын метаболиттеринин диализинин натыйжасы аз.

Башка дары каражаттары менен өз ара аракеттенишүү
Дарылардын өз ара аракеттенишүүсүнө in vivo изилдөө жүргүзүлгөн эмес.
Рибомустин дарысын башка миелосупрессивдик дарылар менен аралаш колдонууда Рибомустин жана/же жүлүн мээге таасир тийгизүүчү коштогон дарылардын таасири күчөшү мүмкүн. Жалпы соматикалык статусту төмөндөтүүчү жана жүлүн мээнин функциясын бузуучу кайсы гана болбосун дарылоо Рибомустиндин уулуулугун күчөтөт.
Рибомустин дарысынын циклоспорин же такролиму менен айкалыштыруу лимфопролиферация коркунучу менен ашыкча иммунсупрессияны чакырышы мүмкүн.
Цитостатиктер тирүү вирустук вакцинаны колдонгондон кийин антителолордун иштелип чыгышын басышы жана инфекциянын өөрчүү коркунучун көбөйтүшү мүмкүн, бул доза коркунучуна алып келиши мүмкүн. Иммундук функциясы негизги оорунун жыйынтыгында бузулган бейтаптарда коркунуч көбөйөт.

Бендамустин P450 (CYP) цитохромунун 1A2 изоферментинин катышуусуна зат алмашат («Фармакокинетикалык касиеттер» бөлүмүн кар.). Ага ылайык флувоксамин, ципрофлоксацин, ацикловир же циметидин сыяктуу CYP1A2 басацдаткычтары менен өз ара аракеттенишүү мүмкүнчүлүгү бар.

Өзгөчө көрсөтмөлөр

Рибомустин менен дарылоону шишикке каршы дарылар менен иштөө тажрыйбасы бар дарыгердин байкоосу алдында жүргүзүү керек. Рибомустин дарысын колдонууда жытын жутуп алуудан, дарынын тери же былжыр челдер менен тийишүүсүнөн качуу керек (кол каптарды жана коргоочу кийим кийүү керек!). Тери жана былжыр челдерге куюлуп кеткенде аларды самындап жууш керек, көздү физиологиялык эритме менен жууп салуу керек. Мүмкүнчүлүккө жараша суу кирбей турган аны сицирип алуучу бир жолку фольга жабылган атайы лабораториялык столдордо (абанын ламинардык агымы менен) иштөө сунушталат. Кош бойлуу кызматкерлерге цитостатикалык дарылар менен иштөөгө уруксат берилбейт.

Миелосупрессия

Бендамустин гидрохлоридин алып жаткан бейтаптарда миелосупрессия өөрчүшү мүмкүн. Дарылоодон улам пайда болгон миелосупрессия өөрчүгөн учурда лейкоцит, тромбоцит, нейтрофилдердин жана гемоглобиндин санын жумасына бир жолудан сейрек эмес текшерүү зарыл. Дарылоонун кийинки цикли башталаардын алдында төмөндөгү параметрлер сунушталган: лейкоциттер жана/же тромбоциттер > 4000/мкл жана ага ылайык > 100 000/мкл.

Инфекциялар

Бендамустинди колдонууда олуттуу жана өлүмгө алып келүүчү инфекциялар, анын ичинде бактериялык (сепсис, пневмония) жана пневмоцисттик пневмония (ПП), суу чечек вирусу (VZV) жана цитомегаловирус (ЦМВ) сыяктуу оппортунисттик инфекциялар байкалган. Бендамустинди колдонуу узакка созулган лимфопенияга (<600/мкл) жана CD4-оң Т-клеткаларынын (Т-хелперлер) (< 200/мкл) санынын дарылоо аяктагандан кийин 7-9 айдан кем эмес убакыттын ичинде азайышына алып келет. Лимфопения жана CD4-оң Т-клеткаларынын санынын азайышы ритуксимаб менен айкалыштырып бендамустинди колдонууда көбүрөөк көрүнүп турат. Лимфопения жана CD4-оң Т-клеткаларынын санынын төмөнкү децгээлиндеги бейтаптар, бендамустин гидрохлоридин колдонуу менен дарылоодон кийин (оппортунисттик) инфекцияларды көбүрөөк кабылдагыч болуп калышат. CD4-оң Т-клеткаларынын (< 200/мкл) саны азайган учурда пневмоцисттик пневмониянын (ПП) алдын алуу зарылчылыгын кароо сунушталат. Дарылоонун жүрүшүндө бардык бейтаптардын дем алуу системасынын симптомдоруна көзөмөл жүргүзүү зарыл. Бейтапарга инфекциянын жацы белгилери, анын ичинде калчылдоо же дем алуу системасы тараптан болгон симптомдор жөнүндө өз учурунда билдирүү керектиги тууралуу нускама берүү керек. (Оппортунисттик) инфекциялардын белгилери болгон учурда бендамустин гидрохлоридди пайдаланууну токтотуу зарылчылыгын кароо керек.

В гепатитинин реактивацияланышы

Бендамустинди колдонууда ушул вирусту өнөкөт алып жүрүүчү болуп саналган бейтаптарда В гепатитинин реактивацияланышы байкалган. Айрым учурлар курч боор алсыздыгын өөрчүшүнө же өлүм учурларына алып келди.

Бендамустин гидрохлоридин ичүүнүн алдында бейтаптар В гепатитинин вирусуна карата анализ тапшыруулары керек. В гепатитине жасалган анализде оц жыйынтык болгон (анын ичинде оорунун активдүү формасы менен) бейтаптарга, ошондой эле В гепатитине жасалган анализде оц жыйынтыкка ээ болгон бейтаптарга колдонууну баштаардын алдында дарылоонун ичинде боор оорулары жана В гепатити жаатындагы дарыгердин кецеши зарыл. Бендамустин колдонуу менен дарылоого муктаж болгон В гепатитинин вирусун алып жүрүүчүлөр үчүн В гепатитинин активдүү инфекциясынын симптомдоруна дарылоонун ичинде жана дарылоо аяктагандан кийин бир канча айлардын ичинде катуу көзөмөл жүргүзүү зарыл.

Тери реакциялары

Тери реакцияларынын өөрчүгөн учурлары тууралуу кабарланган. Бул көрүнүштөр бүдүрчөлөрдү, оор даражадагы тери реакцияларын жана буллездук экзантеманы камтыган. Стивенс-Джонсон синдрому (ССД), уулуу эпидермалдык некролиз (ТЭН) жана эозинофилия менен дары реакциясы жана системалуу симптомдор (DRESS-синдром) менен бендамустинди ичүүнүн көрүнүшүндө айрым учурларда өлүм менен аяктаган учурлар тууралуу маалымдалган. Дарыгер бейтаптарга ушул реакциялардын симптомдору тууралуу жана ушул симптомдор өөрчүгөн учурда токтоосуз түрдө дарыгерге кайрылуу зарылчылыгы жөнүндө маалымат берүүгө тийиш. Айрым көрүнүштөр бендамустинди башка шишикке каршы дарылар менен айкалыштырып колдонгон учурда пайда болгон, ошондуктан дарыны ичүү жана алардын өөрчүшүнүн ортосундагы так байланыш аныкталган эмес. Тери реакциялары келип чыккан учурда оордук даражасынын андан аркы дарылоонун ичинде күчөшү жана жогорулашы байкалышы мүмкүн. Тери реакциялары күчөгөн учурда бендамустинди колдонуу токтотулушу же алынып салынышы керек. Бендамустинди ичүү менен байланыштан шектелген оор тери реакциялары өөрчүгөн учурда дарылоо токтотулушу керек.

Жүрөк тараптагы бузулуулар

Бендамустинди колдонуу менен дарылоонун жүрүшүндө жүрөк тараптагы бузулуулары бар бейтаптарда кандагы калийдин топтолушун калий камтыган кошулмаларды дайындоо менен катуу көзөмөлгө алуу зарыл, $K^+ < 3{,}5$ мэкв/л жана ЭКГ изилдөө жүргүзүү.

Бендамустин колдонуу менен дарылоодо миокард инфарктынын жана жүрөк жетишсиздигинин өөрчүгөн учурлары тууралуу кабарланган. Жүрөктүн коштолгон дарты же ооруп айыккан оорулары бар бейтаптарга катуу көзөмөл зарыл.

Кусуу, көңүл айлануу

Жүрөк айлануу жана кусууну симптоматикалык дарылоо үчүн кусууга каршы каражат дайындалышы мүмкүн.

Шишиктин лизис синдрому

Клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө бендамустинди колдонуу менен байланышкан шишиктин лизис синдромунун (ШЛС) өөрчүгөн учурлары тууралуу кабарланган. Көрүнүштүн өөрчүшүнүн башталышы көп учурда дарыны биринчи жолу куйган учурдан баштап 48 сааттын ичинде жүрөт жана медициналык кийлигишүү жок болгон учурда курч боор алсыздыгына жана өлүмгө алып келиши мүмкүн. Дарылоо башталганга чейин суу тец салмактуулугун колдоо, кандын биохимиялык көрсөткүчтөрүнө, өзгөчө калий жана заара кислотасынын децгээлине катуу көзөмөл жүргүзүү, ошондой эле гипоурикемиялык дарыларды (аллопуритол жана расбуриказа) колдонуу жөнүндө чечим кабыл алуу керек. Стивенс-Джонсон синдрому жана бендамустин жана аллопуритолду чогуу кабыл алуунун көрүнүшүндө уулуу эпидермалдык некролиздин өөрчүшүнүн бир канча учурлары туура кабарланган.

Анафилаксия

Клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө бендамустинди куюу менен байланышкан реакциялар көп келип чыгып жатты. Симптомдор адатта оордуктун жецил даражасына ээ жана калтыроо, чыйрыгуу, кычышуу жана бүдүрчөлөрдү камтыйт. Сейрек учурларда оор анафилактикалык жана анафилактоиддик реакциялар болуп жатты. Дарылоонун биринчи циклинен кийин бейтаптардын арасында симптомдордун келип чыгуусу боюнча сурамжылоо жүргүзүү зарыл, ал куюу менен байланышкан реакциялардын өөрчүшүн божомолдоого мүмкүнчүлүк берет. Мурда дарылоо менен байланышкан реакцияларды көрсөткөн бейтаптарда кийинки циклдерде оор реакциялардын өөрчүшүнүн алдын алуу жүргүзүү, анын ичинде антигистаминдерди, дене табын түшүрүүчү каражаттарды жана кортикостероиддерди ичүү жөнүндө чечим кабыл алуу зарыл.

3-даражадагы жана андан жогорку баскычтагы аллергиялык реакцияларды башынан өткөргөн бейтаптарга эреже катары дарыны кабыл алуу кайра жандандырылбайт.

Контрацепция

Бендамустин тератогендик жана мутагендик таасирге ээ.

Аялдар дарылоонун ичинде контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонуулары керек.

Эркектер дарылоонун ичинде жана ал аяктагандан кийин 6 айга чейин контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонуулары керек. Дарылоо башталганга чейин эркектерге бендамустинди колдонуу менен шартталган тукумсуздук коркунучуна байланыштуу эрендик урукту криоконсервациялоо ыкмасын колдонуу сунушталат.

Экстравазация

Экстравазация болгон учурда инфузияны ошол замат токтотуу керек. Ийнени кыска аспирациядан кийин алышат. Андан кийин ткандардын жабыркаган аймагын муздатышат. Кол көтөрүлүп турууга тийиш. Кошумча дарылоону, мисалы кортикостероиддерди кабыл алууну колдонуунун натыйжалуулугу аныкталган эмес.

Кош бойлуулук учурда жана эмчек эмизүү мезгилинде колдонуу

Кош бойлуулук

Кош бойлуу аялдарга бендамустин колдонуу жөнүндө маалыматтар жетишсиз. Клиникага чейинки изилдөөлөрдүн жыйынтыктары боюнча бендамустин гидрохлорид эмбрио-/фетолеталдык, тератогендик жана геноуулуу таасирге ээ. Бендамустинди эгерде эне үчүн пайда түйүлдүк үчүн коркунучтан ашпаса гана кош бойлуу мезгилде колдонууга болбойт. Эгерде бендамустин менен дарылоо кош бойлуу мезгилде өтө зарыл болсо же дарылоо учурунда бойго бүтүп калса, бейтап али төрөлө элек бала үчүн коркунучтар тууралуу билиши керек жана кылдат байкоонун алдында болууга тийиш. Генетикалык кецеш берүү мүмкүнчүлүгүн кароо зарыл.

Репродуктивдик функция

Репродуктивдик курактагы аялдар бендамустин дарылоосуна чейин дагы, ошондой эле дарылоо учурунда дагы контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонууга тийиш. Эркектер дарылоонун ичинде жана ал аяктагандан кийин 6 айга чейин контрацепциянын ишенимдүү ыкмаларын колдонуулары керек. Дарылоо башталганга чейин эркектерге бендамустинди колдонуу менен шартталган тукумсуздук коркунучуна байланыштуу сперманы криоконсервациялоо ыкмасын колдонуу сунушталат.

Эмчек эмизүү мезгилинде

Бендамустин эмчек сүтүнө өтөөрү белгисиз, ошондуктан эмчек эмизүү учурунда бендамустинди пайдалануу каршы көрсөтүлгөн. Бендамустин менен дарылоо учурунда эмчек эмизүүнү токтотуу керек.

Унаа каражаттарын башкарууга жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө тийгизген таасири

Бендамустин унаа каражаттарын башкарууга жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө маанилүү таасирин тийгизет.

Атаксия, перифериялык нейропатия, уйкусуроонун өөрчүшү жөнүндө кабарланган. Бейтаптарда мындай көрүнүштөр байкалган учурда унаа каражаттарын башкаруудан жана механизмдер менен иштөөдөн алыс болуусу керек.

Чыгаруу формасы

25 мг жана 100 мг инфузиялар үчүн эритме даярдоо үчүн концентрат даярдоого арналган порошок.

25 мг доза: 55 мг лиофилизацияланган поршок I типтеги 26 мл көлөмдөгү күрөң айнектен жасалган, резина тыгыны жана алынуучу алюминий калпагы бар, бир жолу гана колдонууга

арналган флаконго салынган. 1, 5, 10 же 20 флакондон колдонуу боюнча нускама менен картон кутучага салынган.
100 мг доза: 220 мг лиофилизацияланган порошок I типтеги 60 мл көлөмдөгү күрөң айнектен жасалган, резина тыгыны жана алынуучу алюминий калпагы бар, бир жолу гана колдонууга арналган флаконго салынган. 1 же 5 флакондон колдонуу боюнча нускама менен картон кутучага салынган.
Сатууда таңгакчалардын бардык түрлөрү коюлбашы мүмкүн.

Сактоо шарттары
25 °Сдан жогору болбогон аба табында жарыктан корголгон жерде сакталат.
Калыбына келтирилген жана аралаштырылган дары-дармеги сактоо шарттары "Жарактуулук мөөнөтү" бөлүмүнөн кар.
Балдар жетпеген жерде сактоо керек.

Жарактуу мөөнөтү
3 жыл
Порошокту флаконду ачкандан кийин ошол замат калыбына келтирүү керек.
Калыбынаа келтирилген концентратты ошол замат натрий хлоридинин 0,9% эритмесине аралаштыруу керек.
Инфузия үчүн эритме
Калыбына келтирилип жана аралаштырылгандан кийин химиялык жана физикалык туруктуулугу 25°С/ 60% салыштырмалуу нымдуулукта 3,5 сааттын ичинде жана 2 күн боюу 2-8°Сда полиэтилен баштыктарында сакталды.

Микробиологиялык көз караштан алганда эритмени аны даярдагандан кийин ошол замат пайдалануу керек. Эгерде эритме даярдалгандан кийин ошол замат колдонулбаса, даяр эритмени аны куйганга чейин сактоонун узакка созулгандыгы жана шарттары үчүн жоопкерчилик аны даярдаган адамга жүктөлөт.
Жарактуулук мөөнөтү өткөндөн кийин колдонууга болбойт.

Дарыканадан алуунун шарттары
Рецепт боюнча.

Каттоо күбөлүгүнүн ээси
Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды

Өндүрүүчү
Сенекси-Лабораториз Тиссен СА, Бельгия

Рю дела Папире 2-6,1420 Брен-д'Алле
же
Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ, Германия
Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау

Сапатын көзөмөлдөп чыгаруучу
Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ, Германия
Пфаффенридер Штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен

Керектөөчүлөрдөн келген дооматтарды Москва ш., жайгашкан «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) Жоопкерчилиги чектелген жеке компаниянын Өкүлчүлүгүнө төмөндөгү дарек боюнча жөнөтүү керек:
109147, Россия, Москва, Марксистская көч., 16, «Мосаларко Плаза-1» бизнес-борбор, 3-кабат.
Тел.: +7(495) 737 07 55;
факс: +7(495) 737 07 67