

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

RIBOMUSTIN™

ชื่อผลิตภัณฑ์

RIBOMUSTIN™ (Bendamustine hydrochloride) ยาผงสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเข้มข้นสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion)

รูปแบบของยาและความแรง

bendamustine hydrochloride เป็นผง microcrystalline สีขาว ไร้รสและเจือจางให้เป็นสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion)

ใน 1 ไวแอล ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ bendamustine hydrochloride 25 มิลลิกรัม

ใน 1 ไวแอล ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ bendamustine hydrochloride 100 มิลลิกรัม

ใน 1 มิลลิลิตร ของสารละลายเข้มข้น (concentrate) จะประกอบด้วยตัวยาสำคัญ bendamustine hydrochloride 2.5 มิลลิกรัม โดยผสมยาตามหัวข้อ *คำแนะนำสำหรับใช้และการจัดการ*

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ *รายการสารปรุงแต่งยา*

ข้อมูลทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

CLL: มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดเรื้อรัง (chronic lymphocytic leukaemia)

NHL: ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา

NHL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน:

ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) ระยะ 3-4 ที่มี CD20-positive ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยใช้ร่วมกับ rituximab

MCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน:

ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Mantle cell (Mantle cell lymphoma) ระยะที่ 3-4 ที่มี CD20-positive ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและไม่สามารถเข้ารับการรักษาโดยการปลูก

ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้ stem cell ของตัวเอง (autologous stem cell transplantation)
โดยใช้ร่วมกับ rituximab

ขนาดยาและการบริหารยา

สำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในระยะเวลา 30-60 นาที

CLL:

ให้ยา bendamustine hydrochloride ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย
ในวันที่ 1 และ 2 ของรอบการรักษาแบบ 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลาจนถึง 6 รอบการรักษา

การรักษาโดยใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) ที่ดื้อต่อ rituximab:

ให้ยา bendamustine hydrochloride 120 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1
และ 2 ทุกๆ 3 สัปดาห์ เป็นเวลาอย่างน้อย 6-8 รอบการรักษา (สูงสุด 8 รอบการรักษา)

การรักษาโดยใช้ร่วมกับ rituximab เป็นยาสูตรแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด mantle cell lymphoma (mantle cell lymphoma):

ให้ยา bendamustine hydrochloride 90 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1
และ 2 ของรอบการรักษาแบบ 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลาจนถึง 6 รอบการรักษา

ควรหยุดการรักษาหรือชะลอการรักษาหากค่าของเม็ดเลือดขาวชนิดลิวโคไซต์หรือค่าเกล็ดเลือดลด
ต่ำลงถึงระดับ 3000 ต่อไมโครลิตร หรือ < 75000 ต่อไมโครลิตรตามลำดับ สามารถทำการรักษาต่อได้
หลังจากค่าของเม็ดเลือดขาวชนิดลิวโคไซต์เพิ่มขึ้นถึงระดับ > 4000 ต่อไมโครลิตร และค่าเกล็ดเลือด
เพิ่มขึ้นถึงระดับ > 100000 ต่อไมโครลิตร

ช่วงต่ำสุด Nadir phase ของลิวโคไซต์และเกล็ดเลือดจะเกิดขึ้นหลังการให้ยา 14-20 วัน และจะมีการ
กลับฟื้นตัวขึ้นมาใหม่ในระยะเวลาหลังจากนั้น 3-5 สัปดาห์ โดยในแต่ละช่วงที่ไม่ได้รับการรักษาแนะนำ
ให้มีการติดตามและตรวจนับปริมาณของเม็ดเลือดอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ *ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

ในกรณีที่เกิดความเป็นพิษที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบเม็ดเลือด การลดขนาดยาควรขึ้นอยู่กับระดับตามเกณฑ์
ของ CTC ที่รุนแรงที่สุดซึ่งเกิดขึ้นในรอบการรักษาก่อนหน้านี้ แนะนำให้ลดขนาดยาลง 50% ในกรณีที่
เกิดความเป็นพิษของ CTC grade 3 และแนะนำให้หยุดการรักษาในกรณีที่มีความเป็นพิษของ CTC
grade 4

หากผู้ป่วยมีความจำเป็นที่ต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาที่ใช้ในการรักษา ควรคำนวณขนาดยาและให้ในวันที่
1 และ 2 ของรอบการรักษาต่อไป โดยให้พิจารณาคำนวณเป็นราย ๆ ไป

สำหรับคำแนะนำการเตรียมและการบริหารยาให้ดูในหัวข้อ คำแนะนำการใช้และการจัดการ

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

บนพื้นฐานข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการ
การทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อย (ระดับบิลิรูบินในซีรัมน้อยกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

แนะนำให้ลดขนาดยาที่ให้ 30% ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (ระดับบิลิรูบินในซีรัม 1.2-3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (ระดับบิลิรูบินในซีรัมมากกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) (ดูหัวข้อ *ข้อห้ามใช้*)

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

บนพื้นฐานข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีระดับcreatinine clearance มากกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงยังมีจำกัด

ผู้ป่วยเด็ก

เนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด จึงไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของ bendamustine ในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงความจำเป็นในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์*)

ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่พบปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบอื่นๆในตำรับยา (ดูหัวข้อ *รายการสารปรุงแต่งยา*)

กำลังอยู่ในระหว่างให้นมบุตร

ภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (ระดับบิลิรูบินในซีรัมมากกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

ภาวะดีซ่าน

ภาวะการกดไขกระดูกอย่างรุนแรงและมีการเปลี่ยนแปลงระดับการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างรุนแรง (ค่าเม็ดเลือดขาวชนิดลิวโคไซด์ และ/หรือ ค่าเกล็ดเลือดลดลงถึงระดับ < 3000 ต่อไมโครลิตร หรือ < 75000 ต่อไมโครลิตรตามลำดับ)

ภาวะหลังผ่าตัดใหญ่ภายใน 30 วันก่อนเริ่มการรักษา

ภาวะการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะลิวโคไซโตพีเนีย (เม็ดเลือดขาวชนิดลิวโคไซด์มีระดับน้อยกว่าปกติ)

ในผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไขเหลือง

คำเตือนและข้อควรระวัง

ภาวะการกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression)

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย bendamustine hydrochloride อาจเกิดภาวะการกดการทำงานของไขกระดูก (ภาวะไขกระดูกล้มเหลว) ในกรณีที่เกิดภาวะการกดการทำงานของไขกระดูกที่สัมพันธ์กับการรักษา ควรมีการตรวจติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิวโคไซต์ เกล็ดเลือด ฮีโมโกลบิน และนิวโทรฟิล และทำการประเมินซ้ำก่อนที่จะเริ่มการรักษาในรอบการรักษาต่อไป โดยก่อนที่จะเริ่มการรักษาในรอบการรักษาต่อไป แนะนำให้ตรวจวัดค่าตัวชี้วัดดังต่อไปนี้ ได้แก่ ค่าลิวโคไซต์ และ/หรือ ค่าเกล็ดเลือด โดยต้องมีค่า > 4000 ต่อไมโครลิตร หรือ > 100000 ต่อไมโครลิตรตามลำดับ ภาวะการกดการทำงานของไขกระดูกที่สัมพันธ์กับการรักษาอาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา และ/หรือ เลื่อนการให้ยาออกไป

การรักษาด้วย bendamustine hydrochloride อาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ (< 600 ต่อไมโครลิตร) และ การลดลงของจำนวน CD4-positive T-cell (T-helper cell) (< 200 ต่อไมโครลิตร) อย่างยาวนานเป็นเวลาอย่างน้อย 7-9 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา ภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ และ การลดลงของ CD4-positive T-cell จะเด่นชัดมากขึ้นเมื่อใช้ bendamustine ร่วมกับ rituximab ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ และ จำนวน CD4-positive T-cell ลดลง หลังจากได้รับการรักษาด้วย bendamustine hydrochloride จะมีความไวมากขึ้นต่อการติดเชื้อ (ฉวยโอกาส)

ไม่ควรใช้ Ribomustin™ ระหว่างที่มีภาวะการกดการทำงานของไขกระดูกอย่างรุนแรงและมีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดอย่างรุนแรง ดูหัวข้อ *ขนาดให้ยาและการบริหารยา*

การติดเชื้อ (infections)

การติดเชื้อที่รุนแรงและถึงแก่ชีวิต รวมถึงการติดเชื้อในกระแสเลือดจนถึงแก่ชีวิต เคยเกิดขึ้นในการรักษาด้วย bendamustine การติดเชื้อเหล่านี้ รวมถึง การติดเชื้อแบคทีเรีย (โรคปอดบวม) และ การติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น Pneumocystis Jirovecii Pneumonia (PJP) ไวรัส Varicella Zoster (VZV) และ Cytomegalovirus (CMV) เคยมีรายงานการเกิด progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) รวมถึงกรณีถึงแก่ชีวิตด้วย ซึ่งโดยส่วนใหญ่เกิดหลังจากการใช้ bendamustine ร่วมกับ rituximab หรือ obinutuzumab ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ และ มีการลดลงของจำนวน CD4-positive T-cell หลังจากได้รับการรักษาด้วย bendamustine hydrochloride จะมีความไวขึ้นต่อการติดเชื้อ (ฉวยโอกาส) ในกรณีที่มีการลดลงของจำนวน CD4-positive T-cell (< 200 ต่อไมโครลิตร) ควรพิจารณาป้องกัน Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการติดตามอาการ และอาการแสดงของระบบทางเดินหายใจตลอดการรักษา ควรพิจารณาหยุด bendamustine hydrochloride ถ้ามีอาการแสดงของการติดเชื้อ (ฉวยโอกาส) ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงหรืออาการใหม่ หรือแย่งทางระบบประสาท การรับรู้ หรือพฤติกรรม ให้คำนึงถึง PML ในการวินิจฉัยแยกโรค และหากสงสัยว่าเกิด PML ควรทำการประเมินที่เหมาะสมและระงับการรักษาจนกว่าจะตัดสินว่าไม่ใช่ PML

ปฏิกิริยาทางผิวหนัง (skin reactions)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง หลายเหตุการณ์ โดยเหตุการณ์ดังกล่าว ได้แก่ ผื่นผิวหนัง ปฏิกิริยาความเป็นพิษที่ผิวหนัง และตุ่มพุพองที่ผิวหนัง เคยมีรายงานกรณีการเกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ซึ่งบางรายถึงแก่ชีวิต บางเหตุการณ์ของ SJS และ TEN พบในผู้ป่วยที่รักษาด้วย bendamustine hydrochloride ที่ให้ร่วมกับอัลโลพิวรินอล หรือ เมื่อ bendamustine hydrochloride ที่ให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่น เคยมีรายงานปฏิกิริยาของยาซึ่งประกอบด้วยภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง และอาการทางระบบทั่วร่างกาย (DRESS) เมื่อใช้ bendamustine hydrochloride ร่วมกับ rituximab เมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังขึ้น ปฏิกิริยาดังกล่าวอาจลุกลามและมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นในการใช้ยาครั้งต่อไป ดังนั้น ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังควรได้รับการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด หากปฏิกิริยาทางผิวหนังมีความรุนแรงหรือลุกลาม ควรหยุดใช้ยา Ribomustin™ ไว้ก่อนชั่วคราวหรือหยุดการรักษา ในกรณีเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรงซึ่งสงสัยว่าอาจสัมพันธ์กับยา bendamustine hydrochloride แนะนำให้หยุดการรักษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของหัวใจ (Patients with cardiac disorders)

ระหว่างการรักษาด้วย bendamustine hydrochloride ควรมีการตรวจวัดระดับโปตัสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด และควรให้โปตัสเซียมเสริมหากระดับโปตัสเซียมน้อยกว่า 3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และควรตรวจวัดการทำงานของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ECG ด้วย

มีรายงานการเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อให้การรักษาด้วย bendamustine ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจอยู่หรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจควรได้รับการสังเกตอย่างใกล้ชิด

ภาวะคลื่นไส้ อาเจียน (Nausea, Vomiting)

อาจจะพิจารณาให้ยาต้านคลื่นไส้ อาเจียน เพื่อรักษาอาการ คลื่นไส้และอาเจียนที่เกิดขึ้น

Tumor lysis syndrome

มีรายงานพบ Tumor lysis syndrome เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาด้วย Ribomustin™ ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิก ซึ่งอาการนี้อาจเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงของการใช้ยา Ribomustin™ ในขนาดแรก และถ้าไม่มีการรักษาภาวะนี้อาจจะนำไปสู่การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและเสียชีวิตได้ แนวทางการป้องกัน ได้แก่ การรักษาปริมาณของเหลวในร่างกายของผู้ป่วยให้อยู่ในภาวะที่เหมาะสม ควรตรวจติดตามค่าสารเคมีต่างๆในเลือดอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระดับโปตัสเซียม และระดับกรดยูริก สามารถพิจารณาใช้อัลโลพิวรินอลระหว่างหนึ่งถึงสองสัปดาห์แรกของการรักษาด้วย Ribomustin™ แต่ไม่ได้จัดเป็นมาตรฐานของการรักษาในผู้ป่วยทุกราย

ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบแอนาฟิแล็กซิส (Anaphylaxis)

มีรายงานพบปฏิกิริยาต่อการฉีดยา bendamustine เข้าหลอดเลือดดำโดยวิธี infusion ซึ่งพบบ่อยในการศึกษาทดลองทางคลินิก อาการส่วนใหญ่เป็นระดับเล็กน้อย โดยอาการที่เกิดขึ้นจะรวมถึงการมีไข้ หนาวสั่น คัน และผื่นผิวหนัง กรณีเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาแบบแอนาฟิแล็กซิสชนิดร้ายแรง และปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิสโดยดุษณีพบได้น้อยมาก ต้องสอบถามผู้ป่วยถึงปฏิกิริยาภายหลังการฉีดยาแบบ infusion ในรอบการรักษาแรก แนวทางการป้องกันการเกิดปฏิกิริยารุนแรง ได้แก่ การให้ยาแก้แพ้ ยาลดไข้ และยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรจะต้องพิจารณาให้กับผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาต่อการฉีดยาแบบ infusion ในรอบต่อไปของการรักษา

ผู้ป่วยที่เคยเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในระดับ 3 หรือรุนแรงกว่า โดยทั่วไปแล้วจะไม่ให้การรักษาด้วยยาเดิมอีก

การคุมกำเนิด (contraception)

bendamustine hydrochloride มีคุณสมบัติทำให้เกิดทารกวิรูปและการกลายพันธุ์

ผู้ป่วยเพศหญิงไม่ควรตั้งครรภ์ระหว่างการรักษา ผู้ป่วยเพศชายไม่ควรมีบุตรระหว่างการรักษาจนถึงระยะเวลา 6 เดือนหลังการรักษา ผู้ป่วยเพศชายควรขอคำแนะนำเกี่ยวกับการเก็บน้ำเชื้อก่อนการรักษาด้วย Ribomustin™ เพราะอาจจะมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดการเป็นหมันถาวรในเพศชายได้

การรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือดขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Extravasation)

ควรหยุดให้ยาทันทีเมื่อมีการรั่วซึมของยาออกนอกหลอดเลือด ควรถอดเข็มออกหลังจากทำการดูยา ออกแบบสั้นๆ จากนั้นให้ประคบบริเวณนั้นด้วยความเย็น ยกแขนให้สูงขึ้น การรักษาเพิ่มเติม ได้แก่ การให้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่ยังไม่เห็นประโยชน์ที่ชัดเจน

มะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่เมลาโนมา

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดที่มี bendamustine มีความเสี่ยงต่อมะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่เมลาโนมา (มะเร็งเซลล์เบซัลและมะเร็งเซลล์สความัส) เพิ่มขึ้น จึงแนะนำให้ผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งผิวหนังตรวจผิวหนังเป็นระยะ

มะเร็งอื่น ๆ (other malignancies)

มีรายงานพบการมะเร็งชนิดทุติยภูมิซึ่งรวมถึงกลุ่มอาการผิดปกติของการเจริญเติบโตของเซลล์ไขกระดูก (Myelodysplastic syndrome) ความผิดปกติของการเจริญเติบโตของไขกระดูก (Myeloproliferative disorder) มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่มีเม็ดเลือดขาวมากผิดปกติสะสมอยู่ที่ไขกระดูกและขัดขวางกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดตามปกติ (Acute Myeloid Leukemia) และมะเร็งปอดที่เริ่มจากหลอดลม ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ามะเร็งเหล่านี้มีส่วนสัมพันธ์กับการใช้ bendamustine

การกลับมาเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B reactivation)

การกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของไวรัสอย่างเรื้อรังเคยเกิดขึ้นหลังผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับ bendamustine hydrochloride ในบางกรณีส่งผลให้เกิดภาวะตับวายอย่างเฉียบพลันหรือผลที่เป็นอันตรายแก่ชีวิต ผู้ป่วยควรได้รับการทดสอบการติดเชื้อ HBV ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วย bendamustine hydrochloride ผู้ที่เป็นพาหะของ HBV ที่ต้องได้รับการรักษาด้วย bendamustine hydrochloride ควรได้รับการติดตามอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ HBV แบบ active อย่างใกล้ชิด ตลอดการรักษาและเป็นเวลา 2-3 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษา ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์*

ปฏิกิริยาของยา

ไม่มีการศึกษาทดลองถึงปฏิกิริยาต่อกันในสิ่งมีชีวิต (In-Vivo Study)

เมื่อใช้ยา Ribomustin™ ร่วมกับยาที่กดไขกระดูก ประสิทธิภาพของยา Ribomustin™ และ/หรือผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลต่อไขกระดูกอาจมีผลเสริมฤทธิ์กัน การรักษาใดๆที่ส่งผลให้ภาวะการทำงานของผู้ป่วยลดลงหรือมีผลทำให้การทำหน้าที่ของไขกระดูกลดลงสามารถเพิ่มระดับความเป็นพิษของ Ribomustin™ ได้

การใช้ Ribomustin™ ร่วมกับไซโคลสปอรินหรือทาโครลิมุสอาจมีผลกดภูมิคุ้มกันมากขึ้น และเสี่ยงต่อการเกิดการเจริญของเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองผิดปกติ

สารยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์สามารถลดการสร้างแอนติบอดีหลังฉีดวัคซีนชนิด live vaccine และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้นซึ่งอาจส่งผลให้เสียชีวิตได้ ความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคที่มีผลทำให้เกิดภาวะกดภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว

เมแทบอลิซึมของ bendamustine เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 (CYP) 1A2 (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*) ดังนั้น อาจมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับสารยับยั้ง CYP1A2 เช่น ฟลูโวซามิน ไซโปรฟลอซาซิน อะไซโคลเวียร์ ไชเมดิทิน

ภาวะตั้งครรภ์ ให้นมบุตร และวัยเจริญพันธุ์

ภาวะตั้งครรภ์

ไม่มีข้อมูลเพียงพอในการใช้ Ribomustin™ ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกพบว่า bendamustine มีผลทำให้ตัวอ่อน/ทารกในครรภ์เสียชีวิต เป็นพิษต่อทารกในครรภ์ และเป็นพิษต่อพันธุกรรม (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก*)สตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ต้องใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพทั้งก่อน ระหว่าง และ 1 เดือนหลังได้รับการรักษาด้วย Ribomustin™

ไม่ควรใช้ยา Ribomustin™ ระหว่างตั้งครรภ์ถ้าประโยชน์ที่ได้ไม่มากกว่าความเสี่ยง มารดาควรได้รับการเตือนถึงความเสี่ยงของยาต่อทารกในครรภ์ หากการรักษาด้วย Ribomustin™ ระหว่างการตั้งครรภ์มีความจำเป็นอย่างยิ่งหรือเกิดการตั้งครรภ์ระหว่างการรักษาด้วย Ribomustin™ ผู้ป่วยควรได้รับการแจ้งให้ทราบถึงความเสี่ยงที่มีต่อทารกที่ยังไม่คลอด และต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม

การให้นมบุตร

ไม่ทราบว่า bendamustine สามารถผ่านทางน้ำนมได้หรือไม่ ดังนั้น ห้ามใช้ Ribomustin™ ในช่วงระหว่างให้นมบุตร (ดูหัวข้อ *ข้อห้ามใช้*) ควรหยุดให้นมบุตรระหว่างการรักษาด้วย Ribomustin™

วัยเจริญพันธุ์

ผู้ชายที่ได้รับการรักษาด้วย bendamustine ควรได้รับการแนะนำไม่ให้มีบุตรระหว่างการรักษาถึงระยะเวลา 6 เดือนหลังหยุดการรักษา แนะนำให้หาวิธีเก็บน้ำเชื้อไว้ก่อนการรักษาเพราะว่าการรักษาด้วย Ribomustin™ อาจทำให้ผู้ป่วยชายเป็นหมันโดยถาวรได้

ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานยนต์และการใช้เครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาทดลองถึงผลของยาต่อความสามารถขับขี่ยานยนต์และการใช้เครื่องจักร อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงทำงานไม่ประสานงานกัน กลุ่มอาการปลายประสาทอักเสบ และง่วงนอนระหว่างการรักษาด้วย Ribomustin™ (ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์*) ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำว่า ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการเหล่านี้ ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการทำงานที่มีความเสี่ยงที่ทำให้เกิดอันตรายได้ เช่น การขับขี่ยานยนต์ และการใช้เครื่องจักร

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ bendamustine hydrochloride ได้แก่ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด (จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดลดน้อยลงผิดปกติ (leukopenia) จำนวนเกล็ดเลือดลดน้อยลงผิดปกติ (thrombopenia)) ความเป็นพิษทางผิวหนัง (ปฏิกิริยาภูมิแพ้ (allergic reactions)) อาการผิดปกติที่มีผลต่อทุกส่วนของร่างกาย (มีไข้ (fever)) อาการทางกระเพาะลำไส้ (คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting))

ตารางข้างล่างแสดงถึงข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับ bendamustine hydrochloride ในการศึกษาทดลองทางคลินิก

MedDRA ระบบของ อวัยวะ	พบบ่อย มาก (very common) ≥ 1/10	พบบ่อย (common) ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อย (uncomm on) ≥ 1/1000 ถึง < 1/100	พบน้อย (rare) ≥ 1/10000 ถึง < 1/1000	พบน้อย มาก (very rare) < 1/10000	<u>ไม่ทราบ</u> (<u>ไม่</u> <u>สามารถ</u> <u>ประเมินได้</u> <u>จากข้อมูล</u> <u>ที่มีอยู่</u>)
การติดเชื้อ แบคทีเรีย และการติดเชื้อ ปรสิต (infections and infestations)	การติดเชื้อ (infection) NOS*			การติดเชื้อ ในกระแส เลือด (sepsis)	ปอดบวม ปฐมภูมิเหตุ นอกแบบ (pneumoni a primary atypical)	
เนื้องอกที่ไม่ กระจาย มะเร็งร้าย (Neoplasm benign, malignant)		กลุ่มอาการ แทรกซ้อน ทางเมแทบอลิ กที่เกิดขึ้น หลังการ รักษา โรคมะเร็ง (tumor lysis syndrome)				
ความ ผิดปกติของ ระบบเลือด และ น้ำเหลือง (blood and lymphatic system disorders)	เม็ดเลือด ขาวในเลือด ลดลง (leukopenia) NOS* เกล็ดเลือด ในเลือด ลดลง (thrombocy topenia)	เลือดออก (hemorrhage) เลือด จาง (anemia) ภาวะนิวโทร ไซต์ในเลือด น้อยผิดปกติ (neutropeni a)			เม็ดเลือด แดงแตก (hemolysis)	
ความ ผิดปกติของ ระบบ ภูมิคุ้มกัน (immune system disorders)		ปฏิกิริยาไว เกิน (hypersensi tivity) NOS*		ปฏิกิริยาแอน นาฟิแล็กซีส (anaphylact ic reaction) ปฏิกิริยาแอน นาฟิแล็ก ตอยด์ (anaphylact	แอนาฟิแล็ก ติกช็อค (anaphylact ic shock)	

MedDRA ระบบของ อวัยวะ	พบบ่อย มาก (very common) ≥ 1/10	พบบ่อย (common) ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อย (uncomm on) ≥ 1/1000 ถึง < 1/100	พบน้อย (rare) ≥ 1/10000 ถึง < 1/1000	พบน้อย มาก (very rare) < 1/10000	<u>ไม่ทราบ</u> <u>(ไม่</u> <u>สามารถ</u> <u>ประเมินได้</u> <u>จากข้อมูล</u> <u>ที่มีอยู่)</u>
				oid reaction)		
ความ ผิดปกติของ ระบบ ประสาท (nervous system disorders)		นอนไม่หลับ (insomnia)		ง่วงนอน (somnolenc e) เสียงหาย ไม่สามารถ พูดออกเสียง (aphonia)	การรับรสเสีย ไป (dysgeusia) ความรู้สึก สัมผัสเพี้ยน (paresthesi a) ปวดแสบ ปวดร้อน และปวด แปลบคล้าย ไฟช็อต ปลาย ประสาทรับ ความรู้สึก อักเสบ (peripheral sensory neuropathy) กลุ่มอาการ จากฤทธิ์การ ต้านอะเซทิล ทิวโคลิน (anticholine rgic syndrome) ความ ผิดปกติของ ระบบ ประสาท (neurologic al disorders) ภาวะ กล้ามเนื้อ เสียสหการ (ataxia) สมองอักเสบ (encephaliti s)	

MedDRA ระบบของ อวัยวะ	พบบ่อย มาก (very common) ≥ 1/10	พบบ่อย (common) ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อย (uncomm on) ≥ 1/1000 ถึง < 1/100	พบน้อย (rare) ≥ 1/10000 ถึง < 1/1000	พบน้อย มาก (very rare) < 1/10000	<u>ไม่ทราบ</u> <u>(ไม่</u> <u>สามารถ</u> <u>ประเมินได้</u> <u>จากข้อมูล</u> <u>ที่มีอยู่)</u>
ความ ผิดปกติของ หัวใจ (cardiac disorders)		หัวใจทำงาน ผิดปกติ (cardiac dysfuncti on) เช่น อาการ ใจสั่น (palpitati ons) อาการ ปวดเค้น หัวใจ (angina pectoris) ภาวะหัวใจ ห้องบนเต้น แฉ่วระรัว (atrial fibrillatio n)	น้ำซึมซ่าน ในถุงหุ้ม หัวใจ (pericardial effusion)		หัวใจเต้นเร็ว ผิดปกติ (tachycardi a) โรค กล้ามเนื้อ หัวใจตาย เนื่องจาก ขาดเลือดไป เลี้ยง (myocardial infarctio n) หัวใจ ล้มเหลว (cardiac failure)	
ความ ผิดปกติของ หลอดเลือด (vascular disorders)		ความดัน โลหิตต่ำ (hypotensio n)		ระบบ ไหลเวียน โลหิต ล้มเหลว เฉียบพลัน (acute circulatory failure)	ภาวะหลอดเลือด ดำ อักเสบ (phlebitis)	
ความ ผิดปกติของ ทางเดิน หายใจ ทรวง อก และผนัง เยื่อท่อนกลาง ช่องอก (respiratory thoracic and mediastinal disorders)		ภาวะปอด ทำงาน ผิดปกติ (pulmonary dysfuncti on)			ภาวะการ สร้างพังผืด ในปอดมาก ผิดปกติ (pulmonary fibrosis)	
ความ ผิดปกติของ ระบบ ทางเดิน	คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting)	ท้องเดิน (diarrhea) ท้องผูก (constipatio n)				หลอดเลือด อักเสบมี เลือดออก (hemorrhagi a)

MedDRA ระบบของ อวัยวะ	พบบ่อย มาก (very common) ≥ 1/10	พบบ่อย (common) ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อย (uncomm on) ≥ 1/1000 ถึง < 1/100	พบน้อย (rare) ≥ 1/10000 ถึง < 1/1000	พบน้อย มาก (very rare) < 1/10000	<u>ไม่ทราบ</u> <u>(ไม่</u> <u>สามารถ</u> <u>ประเมินได้</u> <u>จากข้อมูล</u> <u>ที่มีอยู่)</u>
อาหาร (gastrointe stinal disorders)		ก) เยื่อช่อง ปากอักเสบ (stomatitis)				cesophagitis) เลือดออก ในกระเพาะ ลำไส้ (gastrointes tinal hemorrhage)
ความ ผิดปกติของ ผิวหนัง และ เนื้อเยื่อชั้น ใต้ผิวหนัง (skin and subcutaneo us tissue disorders)		ผมร่วง (alopecia) ความ ผิดปกติของ ผิวหนัง (skin disorders) NOS*		ผิวหนังแดง (erythema) ผิวหนัง อักเสบ (dermatitis) คัน (pruritus) คันแดง นูน (maculopap ular rash) เหงื่อออก มากผิดปกติ (hyperhidro sis)		
ความ ผิดปกติของ ระบบ สืบพันธุ์ และ เต้านม (reproducti ve system and breast disorders)		ไม่มีรอบ เดือน (amenorrh ea)			ความเป็น หมัน (infertility)	
ความ ผิดปกติ ทั่วไปและ ความ ผิดปกติที่ ตำแหน่งฉีด ยา (general disorders and administrati	ภาวะอักเสบ ของเยื่อ (mucosal inflammati on) เหนื่อย ล้า (fatigue) มี ไข้ (pyrexia)	ปวด (pain) หนาวสั่น (chills) ขาด น้ำ (dehydratio n) เบื่อ อาหาร (anorexia)			อวัยวะหลาย ระบบ ล้มเหลว (multi- organ failure)	

MedDRA ระบบของ อวัยวะ	พบบ่อย มาก (very common) ≥ 1/10	พบบ่อย (common) ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อย (uncomm on) ≥ 1/1000 ถึง < 1/100	พบน้อย (rare) ≥ 1/10000 ถึง < 1/1000	พบน้อย มาก (very rare) < 1/10000	ไม่ทราบ (ไม่ สามารถ ประเมินได้ จากข้อมูล ที่มีอยู่)
on site condition)						
ความ ผิดปกติจาก การ ตรวจสอบ (investigati on)	ฮีโมโกลบิน ลดลง ระดับครีเอติ นินเพิ่มขึ้น ระดับยูเรีย เพิ่มขึ้น	ระดับ AST เพิ่มขึ้น ระดับALT เพิ่มขึ้น, ระดับอัล คาไลน์ฟอส ฟาเตส เพิ่มขึ้น ระดับบิลิรูบิน เพิ่มขึ้น ระดับ โปตัสเซียม ในเลือดต่ำ				

NOS* = ไม่เฉพาะเจาะจงเป็นอย่างอื่น

มีรายงานพบกรณี Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ในผู้ป่วยจำนวนน้อย ที่รักษาด้วย bendamustine ร่วมกับอัลโลพิวรินอลหรือใช้ร่วมกับอัลโลพิวรินอล และ rituximab นอกจากนี้ มีรายงานการกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีขึ้นอีกในผู้ป่วยน้อยราย ซึ่งส่งผลทำให้เกิดภาวะตับวายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bendamustine และมีรายงานการเกิดภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด ปวดศีรษะ มึนงง ติดเชื้อฉวยโอกาส (ได้แก่ ทุ่งวัด, cytomegalovirus, pneumocystis jirovecii pneumonia) ไชกระดูก ด้บววาย ไตวาย เบาเจ็ดเนื่องจากไต ปฏิกริยาของยาด้วยภาวะเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง และอาการทางระบบต่างๆของร่างกาย (รวมทั้งการรักษาด้วย rituximab) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bendamustine ด้วย

อัตราส่วน CD4/CD8 อาจมีคาลดลง มีการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซท์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะกดภูมิคุ้มกันอาจจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ (เช่น ทุ่งวัด) เพิ่มขึ้น

มีรายงานว่าพบการตายของเนื้อเยื่อหรือกลุ่มเซลล์หลังจากมีการให้ยานอกหลอดเลือดจากอุบัติเหตุ กลุ่มอาการแทรกซ้อนเมแทบอลิกซึ่งเกิดขึ้นหลังจากรักษามะเร็ง (Tumor lysis syndrome) และ ปฏิกริยาแอนนาไฟแลคซิส

ความเสี่ยงของกลุ่มอาการผิดปกติของไขกระดูก (myelodysplastic syndrome) และ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์มีสูงขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาด้วย alkylating agents (รวมถึง bendamustine) มะเร็งชนิดทุติยภูมิอาจเกิดขึ้นได้ในเวลาหลายปีหลังหยุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ผลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิก NHL1-2003 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) แบบ advance และ โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด mantle cell (mantle cell lymphoma) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ตารางด้านล่างแสดงข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษา NHL1-2003 ในผู้ป่วย advanced indolent NHL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ซึ่งได้รับ RIBOMUSTIN ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย) ร่วมกับ rituximab (ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย) ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านล่างนี้ได้จากข้อมูลที่ตีพิมพ์แล้ว ดังนั้นจึงเป็นข้อจำกัดโดยลักษณะพื้นฐานของข้อมูล

ตารางที่ 1 เหตุการณ์ความเป็นพิษทางระบบเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อยหนึ่งครั้ง

	ระดับ 1		ระดับ 2		ระดับ 3		ระดับ 4		ระดับ 3-4	
	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R	R-CHOP	B-R
ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย (leucocytopenia)	13 (5%)	52 (19%)	39 (15%)	80 (30%)	110 (44%)	85 (32%)	71 (28%)	13 (5%)	181 (72%)*	98 (37%)*
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลน้อย (neutropaenia)	6 (2%)	30 (11%)	19 (8%)	61 (23%)	70 (28%)	53 (20%)	103 (41%)	24 (9%)	173 (69%)*	77 (29%)*
ภาวะลิมโฟไซต์น้อย (lymphocytopenia)	12 (5%)	14 (5%)	72 (29%)	38 (14%)	87 (35%)	122 (46%)	19 (8%)	74 (28%)	106 (43%)	196 (74%)
ภาวะโลหิตจาง (anaemia)	115 (46%)	102 (38%)	84 (33%)	44 (16%)	10 (4%)	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	12 (5%)	8 (3%)
ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia)	89 (35%)	104 (39%)	20 (8%)	19 (7%)	11 (4%)	15 (6%)	5 (2%)	2 (<1%)	16 (6%)	13 (5%)

BR=bendamustine ร่วมกับ rituximab; R-CHOP=CHOP ร่วมกับ rituximab; *p<0.0001 ระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 2 เหตุการณ์ความเป็นพิษที่ไม่ใช่ทางระบบเลือดทุกระดับในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อยหนึ่งครั้ง

	B-R (ผู้ป่วย 261 ราย)	R-CHOP (ผู้ป่วย 253 ราย)	p value
--	-----------------------	--------------------------	---------

ศีรษะล้าน (alopecia)	0	245 (100%)	<0.0001
ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia)	18 (7%)	73 (29%)	<0.0001
ปากอักเสบ (stomatitis)	16 (6%)	47 (19%)	<0.0001
ผิวหนัง (skin) (ผิวหนัง ร้อนแดง (erythema))	42 (16%)	23 (9%)	0.024
ผิวหนัง (skin) (ปฏิกิริยา การแพ้ (allergic reaction))	40 (15%)	15 (6%)	0.0006
การติดเชื้อ (infectious episodes)	96 (37%)	127 (50%)	0.0025
การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)	1 (<1%)	8 (3%)	0.019

B-R=bendamustine ร่วมกับ rituximab; R-CHOP=CHOP ร่วมกับ rituximab.

* รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อย 3 รอบการรักษาเท่านั้น

การได้ยาเกินขนาด

หลังจากให้ยา bendamustine โดยวิธี infusion โดยใช้เวลา 30 นาที หนึ่งครั้ง ทุก ๆ 3 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้คือ 280 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ความเป็นพิษต่อหัวใจ ระดับ 2 ของเกณฑ์ CTC ซึ่งสอดคล้องต่อการเปลี่ยนแปลงของ ECG จากภาวะหัวใจขาดเลือดถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นตัวจำกัดขนาดยาของ bendamustine

จากการศึกษาต่อมาด้วยการให้ยา bendamustine โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 30 นาที ในวันที่ 1 และ 2 ทุก ๆ 3 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้คือ 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ความเป็นพิษที่ใช้ในการจำกัดขนาดยา คือภาวะเกล็ดเลือดในเลือดต่ำผิดปกติในระดับความรุนแรง 4 การเป็นพิษต่อหัวใจไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ที่ใช้จำกัดขนาดยาตามตารางการให้ยานี้

การจัดการเมื่อได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาแก้พิษโดยเฉพาะ อาจทำการปลูกถ่ายไขกระดูกและการให้เลือด (เกล็ดเลือด เม็ดเลือดแดงอีริโทรไซต์) หรือให้ฮีมาโตโลจิคัลโกรทแฟคเตอร์ (hematological growth factors) ซึ่งเป็นการแก้พิษที่มีประสิทธิภาพ เพื่อช่วยลดผลข้างเคียงที่มีต่อระบบเลือด

bendamustine hydrochloride และเมแทบอลิท์ของมันสามารถผ่านการฟอกผ่านเครื่องไตเทียมได้บ้างเล็กน้อย

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มทางเภสัชบำบัด สารต้านมะเร็ง กลุ่มอัลคีเลตติ้ง

ATC code: L01AA09

Bendamustine เป็นยาต้านมะเร็งในกลุ่มอัลคีเลตติ้งซึ่งมีการออกฤทธิ์ที่มีความเฉพาะตัวโดยตัวยาจะประกอบด้วยสารคล้ายพิวรีน-เบ็นซิมิดาโซลริงค์ ฤทธิ์การต้านและกำจัดเซลล์มะเร็งของ bendamustine ใช้หลักการเชื่อมข้ามของดีเอ็นเอชนิดสายเดี่ยวหรือสายคู่โดยวิธีอัลคีเลชัน ทำให้การทำหน้าที่ของดีเอ็นเอเมทริกซ์ และการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ และการซ่อมแซมบกพร่องไป bendamustine มีฤทธิ์ต่อเซลล์ทั้งชนิดไม่มีการแบ่งตัวและมีการแบ่งตัวแล้ว

กลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดของ bendamustine ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ฤทธิ์ต้านมะเร็งของ bendamustine hydrochloride ได้ถูกแสดงให้เห็นจากการศึกษาในหลอดทดลองหลายการศึกษาที่ใช้เซลล์ไลน์ของมนุษย์ที่แตกต่างกัน (มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิด non-small cell และ small cell มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ) และการศึกษาในสิ่งมีชีวิตโดยทำการทดลองในแบบจำลองมะเร็งที่แตกต่างกัน ได้แก่ มะเร็งของหนูเมาส์ หนูแรท และมะเร็งที่เกิดในมนุษย์ (เมลาโนมามะเร็งเต้านม มะเร็ง (เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งปอดชนิด small cell)

Bendamustine hydrochloride มีรูปแบบการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ไลน์ของมะเร็งที่เกิดในมนุษย์ที่แตกต่างไปจากสารอัลคีเลตติ้งอื่น ๆ จากการศึกษาในเซลล์มะเร็งทดลองของมนุษย์พบว่าไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มหรือมีน้อยมาก เนื่องจากมีกลไกการดื้อยาที่แตกต่างกัน โดยสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างในแง่ของปฏิกิริยาต่อการจับดีเอ็นเอของยาในแต่ละตัว นอกจากนี้ จากการศึกษาทางคลินิกยังแสดงให้เห็นว่าไม่มีการดื้อยาข้ามกลุ่มแบบสมบูรณ์ของ bendamustine กับยากกลุ่มแอนทราไซคลิน สารอัลคีเลตติ้งหรือ rituximab อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษายังมีจำนวนน้อย

มะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดเรื้อรัง (Chronic lymphocytic leukemia)

ข้อบ่งชี้ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดเรื้อรังสนับสนุนโดยการศึกษาแบบไปข้างหน้า แบบสุ่มเปิดเผยชื่อยา ในสหสถาบัน ที่ทำในรูปแบบ single open label study เปรียบเทียบ bendamustine กับ คลอแรมบิวซิลในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดเรื้อรัง 319 ราย ซึ่งไม่ได้รับการรักษามาก่อน ผู้ป่วยอยู่ในระดับความรุนแรง Binet B หรือ C ซึ่งควรได้รับการรักษาด้วยยา โดยการรักษาทางเลือกแรกประกอบด้วย bendamustine hydrochloride ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย โดยให้ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1 และ 2 (BEN) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยคลอแรมบิวซิล ขนาด 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ยาในวันที่ 1 และ 15 (CLB) ผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นเวลา 6 รอบการรักษาทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยได้รับอัลโลพิวรีนอลเพื่อป้องกันการเกิดกลุ่มอาการแทรกซ้อนเมแทบอลิคหลังจากรักษาโรคมะเร็ง (Tumor lysis syndrome)

ผู้ป่วยในกลุ่ม BEN มีค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอดโดยปราศจากการลุกลามของโรคที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย CLB (21.5 กับ 8.3 เดือน, ค่า $p < 0.0001$ ในการติดตามหลังสุดท้าย) การอยู่รอดโดยรวมไม่ต่างกัน (ไม่ถึงค่ามัธยฐาน) ค่ามัธยฐานของช่วงเวลาที่ไม่มีการแสดงอาการของโรค (remission) คือ 19 เดือนในกลุ่มที่รักษาด้วย BEN และ 6 เดือน ในกลุ่มที่รักษาด้วย CLB ($p < 0.0001$) ผลการประเมินความปลอดภัยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใด ๆ นอกเหนือจากที่คาดหมายทั้งในแง่ของชนิดเหตุการณ์และความถี่ของเหตุการณ์ มีการลด

ขนาดยาของกลุ่ม BEN 34% จำนวนผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วย BEN คิดเป็น 3.9% ของผู้ป่วยเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent)

ข้อบ่งชี้ใน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) ขึ้นกับสองการศึกษา ในระยะที่สองที่ไม่ได้มีการควบคุม

ในการศึกษาทดลองแบบนำร่อง (pivotal) ในรูปแบบไปข้างหน้า แบบเปิด ในสหสถาบัน ในผู้ป่วย 100 รายที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ประเภทบีเซลล์ ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย rituximab แบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วย bendamustine แบบยาเดี่ยว ค่ามัธยฐานของรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือยาชีววัตถุก่อนหน้านั้นของผู้ป่วยคือ 3 คอร์ส ค่ามัธยฐานของรอบการรักษาที่มี rituximab เป็นส่วนประกอบในการรักษาก่อนหน้านี้คือ 2 คอร์ส ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการลุกลามของโรคภายในเวลา 6 เดือนหลังการรักษาด้วย rituximab ได้รับยา bendamustine ขนาด 120 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ให้ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 และ 2 โดยวางแผนให้ใช้อย่างน้อย 6 รอบการรักษา ช่วงเวลาของการรักษาขึ้นกับผลการตอบสนองต่อการรักษา (วางแผนไว้ 6 รอบการรักษา) อัตราการตอบสนองโดยรวมคือ 75% ซึ่งประกอบด้วยผลตอบสนองสมบูรณ์ (CR และ CRu) 17% และผลตอบสนองบางส่วนตามการประเมินของคณะกรรมการอิสระ 58% ค่ามัธยฐานของช่วงระยะเวลาที่ไม่มีการแสดงอาการของโรค remission คือ 40 สัปดาห์ ผู้ป่วยโดยทั่วไปสามารถทนต่อการรักษาด้วย bendamustine ได้ดีเมื่อให้ยาในขนาดและตามตารางการรักษาดังกล่าว

ข้อบ่งชี้นี้ยังได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาทดลองอื่น ๆ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า แบบเปิด ในสหสถาบัน ในผู้ป่วย 77 ราย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีความแปรผันที่ค่อนข้างมาก ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma) ประเภทบีเซลล์ ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) หรือ ชนิดบีเซลล์มีการเปลี่ยนแปลง ที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา rituximab เดี่ยวหรือการรักษาด้วยสูตรยาผสม ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการลุกลามของโรคภายในเวลา 6 เดือน หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วย rituximab มาก่อน โดยค่ามัธยฐานของรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาชีววัตถุก่อนหน้านั้นของผู้ป่วยคือ 3 คอร์ส ค่ามัธยฐานของจำนวนยาที่มี rituximab เป็นส่วนประกอบในการรักษาก่อนหน้านี้คือ 2 คอร์ส ผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมคือ 76% โดยมีค่ามัธยฐานของช่วงระยะเวลาในการตอบสนองที่ 5 เดือน (29 [95% CI 22.1, 43.1] สัปดาห์)

มีการศึกษาทดลองการใช้ bendamustine ร่วมกับ rituximab (BR) ในสหสถาบัน เป็นการศึกษาระยะที่ 2 เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลการรักษาของ SDX-105 (bendamustine) ร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วยที่กลับมาป่วยซ้ำด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (non-Hodgkin's lymphoma; NHL) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) หรือชนิด mantle cell โดยผู้ป่วยได้รับยา rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย 7 วัน ก่อนเริ่มการรักษาในวันแรกของรอบการรักษาทั้งหมด 28 วันของ bendamustine ร่วมกับ rituximab ต่อมาให้ rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันแรกของรอบการรักษา ตามด้วยยา bendamustine ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกายต่อวัน ในวันที่ 2 และ 3 ของรอบการรักษา จำนวนรอบการรักษาที่วางแผนไว้ในการศึกษานี้คือ 4 รอบ โดยแต่ละรอบเป็นระยะเวลา 28 วัน มีผู้ป่วยเข้าร่วม

การศึกษา 67 ราย และ 66 รายได้รับการรักษาด้วย bendamustine และ rituximab อย่างน้อยหนึ่งขนาดยา ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย bendamustine ร่วมกับ rituximab เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma; NHL) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) หรือชนิด mantle cell ซึ่งให้อัตราผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม 92% และอัตรา CR 41% ผลการตอบสนองที่ยาวนานด้วยค่ามัธยฐานของช่วงระยะเวลาที่ตอบสนองคือ 91 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยไม่มีการลุกลามของโรคเท่ากับ 100 สัปดาห์ อัตราการตอบสนองที่ยาวนานทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย rituximab มาก่อนและกลุ่มผู้ป่วยที่ถือต่อการรักษาด้วยยากลุ่มอัลคีเลตตั้งที่ใช้ในการรักษาก่อนหน้านี้ พบว่ามีอัตราสูงเช่นกัน

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin's lymphoma; NHL) ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) แบบ advance หรือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด mantle cell (mantle cell lymphoma; MCL) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ RIBOMUSTIN ใน NHL ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้าแบบ advance และ MCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

การศึกษา NHL1-2003 เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบดำเนินไปข้างหน้า ทำในสหสถาบัน แบบสุ่ม (1:1) เป็นการศึกษาความไม่ด้อยกว่าแบบเปิดเผยชื่อยาในผู้ป่วย 549 รายเพื่อศึกษาว่าการใช้ RIBOMUSTIN (ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย) ร่วมกับ rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ไม่ด้อยกว่าการใช้ CHOP (รอบการรักษาทุก 3 สัปดาห์โดยใช้ cyclophosphamide ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย doxorubicin ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย และ vincristine ขนาด 1.4 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1 และ prednisone ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 วัน) ร่วมกับ rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกายโดย ให้ rituximab ในทั้งสองกลุ่มในวันที่ 1 ของแต่ละรอบการศึกษา การรักษาจะให้ยา มากที่สุด 6 รอบการศึกษา ข้อมูลประชากรและลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษามีสรุปไว้ในตารางที่ 3

ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามชนิดของมะเร็งเนื้อเยื่อน้ำเหลืองทางจุลกายวิภาค จากนั้นจะถูกสุ่มตามรายการสุ่มที่กำหนดไว้ล่วงหน้าให้ได้รับ bendamustine ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ขนาด 90 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1 และ 2 ของรอบการศึกษา 4 สัปดาห์) หรือได้รับ CHOP (รอบการรักษาทุก 3 สัปดาห์ของ cyclophosphamide ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย doxorubicin ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย และ vincristine ขนาด 1.4 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1 และ prednisone ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 5 วัน) มากที่สุด 6 รอบการศึกษา

ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มได้รับ rituximab ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ในวันที่ 1 ของแต่ละรอบการศึกษา ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มี WHO performance status ไม่เกิน 2 จะเข้าร่วมในการศึกษาถ้าเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิดเซลล์มะเร็งที่โตช้า (indolent) หรือชนิด mantle cell ระยะที่ 3 หรือ 4 ผู้ป่วยและแพทย์ที่ทำการรักษาจะไม่ถูกปกปิดถึงยาที่ให้แก่คนไข้แต่ละราย จุดยุติปฐมภูมิคือการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรคโดยมี non-inferior margin 10%

ตารางที่ 3: สรุปลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยและโรคก่อนเริ่มการรักษาในการศึกษา NHL1-2003

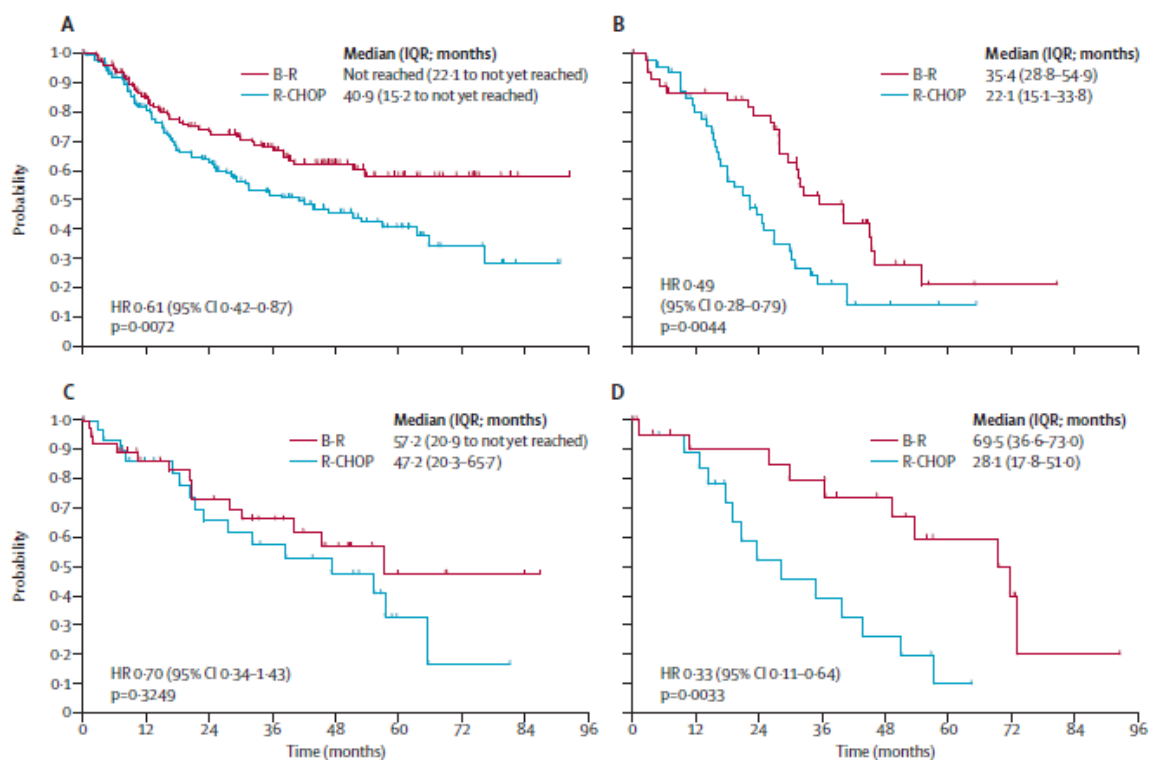
ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	B-R N=261	CHOP-R N=253
อายุ (ปี)	64 (34-83)	63 (31-82)
<60	94 (63%)	90 (36%)
61-70	107 (41%)	105 (42%)
>70	60 (23%)	58 (23%)
ระยะที่		
2	9 (3%)	9 (4%)
3	50 (19%)	47 (19%)
4	202 (77%)	197 (78%)
จลกายวิภาค		
follicular	139 (53%)	140 (55%)
mantle cell	46 (18%)	48 (19%)
marginal-zone	37 (14%)	30 (12%)
lymphoplasmacytic*	22 (9%)	19 (8%)
small lymphocytic	10 (4%)	11 (4%)
ระดับต่ำ ไม่สามารถจำแนกประเภทได้	7 (3%)	5 (2%)
อาการบี	100 (38%)	74 (29%)
ไขกระดูกที่เกี่ยวข้อง	177 (68%)	170 (67%)
ตำแหน่งที่เกี่ยวข้องนอกต่อมน้ำเหลือง ≥ 1	212 (81%)	193 (76%)
LDH > 240 หน่วยต่อลิตร	100 (38%)	84 (33%)
มัธยฐานของไมโครโกลบูลิน β -2 (มิลลิกรัมต่อลิตร)	2.6 (0.7-17.8)	2.4 (1.1-23.2)
กลุ่มพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วยทุกราย (IPI)		
ปัจจัยเสี่ยง > 2 ปัจจัย	96 (37%)	89 (35%)
กลุ่มการพยากรณ์โรคตาม FLIPI		
ความเสี่ยงต่ำ (ปัจจัยเสี่ยง 0-1 ปัจจัย)	16/139 (12%)	26/140 (19%)
ความเสี่ยงปานกลาง (ปัจจัยเสี่ยง 2 ปัจจัย)	57/139 (41%)	44/140 (31%)
ความเสี่ยงไม่ดี (ปัจจัยเสี่ยง 3-5 ปัจจัย)	63/136 (46%)	64/134 (48%)

ข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (ช่วง), n (%) หรือ n/N (%)

B-R=bendamustine ร่วมกับ rituximab; R-CHOP=CHOP ร่วมกับ rituximab; LDH=lactate dehydrogenase; IPI=ดัชนีการพยากรณ์โรคนานาชาติ (International Prognostic Index); FLIPI=ดัชนีการพยากรณ์โรคนานาชาติสำหรับ follicular lymphoma (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) * Waldenström macroglobulinaemia

มัธยฐานของการติดตามผลเท่ากับ 45 เดือน (IQR 25-57) มัธยฐานของการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรคในกลุ่มที่ได้รับ bendamustine ร่วมกับ rituximab มีค่านานกว่ากลุ่มที่ได้รับ R-CHOP อย่างมีนัยสำคัญ (69.5 เดือน [26.1 ถึงยังไม่สามารถประเมินได้] เทียบกับ 31.2 เดือน [15.2-65.7] hazard ratio 0.58, 95%CI 0.44-0.74; $p < 0.0001$)

ประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญของการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามพบในกลุ่มที่ได้รับ B-R เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ R-CHOP อย่างมีนัยสำคัญ ในทุกกลุ่มย่อยทางจลกายวิภาคยกเว้น marginal-zone lymphoma (ดูรูปที่ 1)



B-R=bendamustine ร่วมกับ rituximab; R-CHOP=Chop ร่วมกับ rituximab

รูปที่ 1 การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามในทุกกลุ่มย่อยทางจุลกายวิภาคของ follicular lymphoma (A), mantle-cell lymphoma (B), marginal-zone lymphoma (C) และ Waldenstrom's macroglobulinaemia (D)

การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ B-R ไม่ขึ้นกับอายุ ความเข้มข้นของ lactate dehydrogenase (LDH) และคะแนน FLIPI (ตารางที่ 4) การรอดชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม อัตราการตอบสนองโดยรวมไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (93% สำหรับกลุ่มที่ได้รับ B-R เปรียบเทียบกับ 91% สำหรับกลุ่มที่ได้รับ R-CHOP) อย่างไรก็ตาม อัตราการตอบสนองโดยสมบูรณ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ B-R อย่างมีนัยสำคัญ (104 [40%] เปรียบเทียบกับ 76 [30%]; p=0.021)

ตารางที่ 4: การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเชิงสำรวจเพื่อประเมินประโยชน์ต่อ PFS ของ B-R เปรียบเทียบกับ R-CHOP

	HR (95% CI)	p value
อายุ (ปี)		
≤ 60 (n=199)	0.52 (0.33-0.79)	0.002
> 60 (n=315)	0.62 (0.45-0.84)	0.002
ความเข้มข้นของ LDH		
ปกติ (n=319)	0.48 (0.34-0.67)	< 0.0001
เพิ่มสูงขึ้น (n=184)	0.74 (0.50-1.08)	0.118
กลุ่มย่อยตาม FLIPI		

นำพอลิ (ปัจจัยเสี่ยง 0-2 ปัจจัย; n=143)	0.56 (0.31-0.98)	0.043
ไม่นำพอลิ (ปัจจัยเสี่ยง 3-5 ปัจจัย; n=127)	0.63 (0.38-1.04)	0.068

PFS=การรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลาม; LDH=lactate dehydrogenase; FLIPI=ดัชนีการพยากรณ์โรคนานาชาติสำหรับ follicular lymphoma (Follicular Lymphoma International Prognostic Index); HR=hazard ratio

Multiple Myeloma

ในการศึกษาทดลองแบบไปข้างหน้า แบบสุ่ม แบบเปิดเผยข้อมูล ในสหสถาบัน ในผู้ป่วยจำนวน 131 รายที่เป็น advanced multiple myeloma (Durie-Salmon stage II with progress or stage III) รักษาทางเลือกแรกด้วย bendamustine hydrochloride ร่วมกับเพริธินิโชน (BP) เปรียบเทียบกับเมลฟาแลน ร่วมกับเพริธินิโชน (MP) ความสามารถในการเข้ารับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกและโรคร่วมที่เฉพาะเจาะจงไม่ได้นำมาใช้เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาโดยผู้ป่วยจะได้รับ bendamustine hydrochloride ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ให้ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 และ 2 หรือเมลฟาแลนขนาด 15 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ให้ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 โดยแต่ละสูตรการรักษาให้ใช้ร่วมกับเพริธินิโชน ช่วงระยะเวลาการรักษาขึ้นกับการตอบสนอง ซึ่งค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.8 รอบการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ BP และ 8.7 รอบการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ MP

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ BP จะมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ไม่มีอาการลุกลามของโรคยาวกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ MP (15 [95%CI 12-21] เปรียบเทียบกับ 12 [95%CI 10-14] เดือน) (p=0.0566) ค่ามัธยฐานของเวลาที่ใช้ถึงเวลาความล้มเหลวในการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ BP อยู่ที่ 14 เดือน และ 9 เดือนในกลุ่มที่รักษาด้วยที่ได้รับ MP ช่วงเวลาของการ remission ในกลุ่มที่ได้รับ BP คือ 18 เดือน และ 12 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ MP ความแตกต่างของการรอดชีวิตโดยรวมพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (35 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ BP เปรียบเทียบกับ 33 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ MP) การทนต่อการรักษาทั้ง 2 กลุ่มเป็นไปตามข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสอง โดยที่กลุ่มรักษาด้วย BP พบว่ามีสัดส่วนของการลดขนาดยาที่ให้อย่างมีนัยสำคัญ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การกระจายตัวของยา

ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา $t_{1/2B}$ หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยวิธี infusion เป็นเวลา 30 นาที ด้วยขนาดยา 120 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นผิวร่างกาย ให้แก่ผู้ร่วมการศึกษารวม 12 ราย คือ 28.2 นาที เมื่อให้ยาโดยวิธี infusion ทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาในการให้ยาคือ 30 นาที ค่าการกระจายยาคือ 19.3 ลิตร ภายใต้สภาวะคงที่หลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยฉีดแบบโบลัสพบปริมาตรการกระจายตัวของยา คือ 15.8-20.5 ลิตร

มากกว่า 95% ของยาจับกับโปรตีนในพลาสมา (ส่วนใหญ่จับกับอัลบูมิน)

การเมแทบอลิซึม

การขจัดยาของ bendamustine hydrochloride ส่วนใหญ่คือกระบวนการไฮโดรไลซิสไปเป็น monohydroxy- และ dihydroxy-bendamustine การเมแทบอลิซึมที่ตับโดย cytochrome P450 (CYP)

1A2 กลายเป็น N-desmethyl-bendamustine และ gamma-hydroxy-bendamustine เมแทบอลิซึมอื่นของ bendamustine คือกระบวนการ conjugation ด้วยกลูตาไธโอน การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า bendamustine ไม่ยับยั้ง CYP 1A2, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 และ CYP 3A4

การขจัดยา

ค่าเฉลี่ยของการขจัดยาออกจากร่างกายรวมหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยวิธี infusion เป็นเวลา 30 นาที ด้วยขนาดยา 120 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวของร่างกายของผู้ร่วมการศึกษาจำนวน 12 ราย คือ 639.4 มิลลิลิตรต่อนาที ประมาณ 20% ของขนาดยาที่ให้ถูกตรวจพบในปัสสาวะภายในเวลา 24 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ถูกขับออกมาเรียงตามลำดับมากไปหาน้อยได้แก่ monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > oxidized metabolite > N-desmethyl bendamustine เมแทบอลิท์ที่มีขั้วจะถูกขจัดออกมาในน้ำดีเป็นส่วนใหญ่

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะการรุกรานของโรคมะเร็งที่ตับในระดับ 30-70% และภาวะการทำงานของตับบกพร่องอย่างเล็กน้อย (ระดับบิลิรูบินในซีรัมน้อยกว่า 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติในแง่ที่เกี่ยวข้องกับค่า C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, ปริมาณการกระจายตัว และการขจัดยา พื้นที่ใต้กราฟและการขจัดยาออกจากร่างกายโดยรวมของ bendamustine แปรผกผันกับระดับบิลิรูบินในซีรัม

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินินออกจากร่างกายมากกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ต้องพึ่งการฟอกไต ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตปกติในแง่ของค่า C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, ปริมาณการกระจายตัว และการขจัดยาออกจากร่างกาย

ผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ทำในผู้ป่วยที่มีอายุจนถึง 84 ปี พบว่าอายุที่มากขึ้นไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ bendamustine

ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่พบในการศึกษาทดลองทางคลินิก แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ในสัตว์ทดลองเมื่อใช้ยาในระดับยาค่ายคลึงกัน และเป็นไปได้ว่าอาจมีส่วนสัมพันธ์กับการใช้ยาทางคลินิกมีดังต่อไปนี้

การตรวจทดสอบทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อในสุนัขพบเลือดคั่งในเยื่อที่สามารมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า และภาวะเลือดออกในทางเดินกระเพาะอาหาร การตรวจทดสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์พบการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อต่อมหน้าเหลืองบ่งชี้ว่าการกดภูมิคุ้มกันและการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อท่อของไตและลูกอัณฑะ และการเปลี่ยนแปลงแบบฝ่อ การตายก่อนเวลาอันควรของเนื้อเยื่อผิวของต่อมลูกหมาก

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า bendamustine เป็นพิษต่อตัวอ่อน และทำให้เกิดทารกวิรูป

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและในหลอดทดลองพบว่า bendamustine ทำให้โครโมโซมเกิดการเบี่ยงเบนไปจากปกติ และเกิดการกลายพันธุ์ ในการศึกษาระยะยาวในหนูเม้าส์เพศเมียพบว่า bendamustine เป็นสารก่อมะเร็ง

รายละเอียดทางเภสัชกรรม

รายการสารปรุงแต่งยา

แมนนิทอล

ความเข้ากันไม่ได้

ไม่ควรผสมผลิตภัณฑ์ยานี้เข้ากับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ยกเว้นสิ่งที่ระบุอยู่ในหัวข้อคำแนะนำการใช้ การจัดการและการกำจัด

ช่วงอายุยา

ดูวันสิ้นอายุของยานบนภาชนะบรรจุ

ผงยาต้องได้รับการผสมทันทีหลังจากเปิดใช้

ยาเข้มข้นที่ผสมแล้วควรทำให้เจือจางทันทีด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีด (โซเดียมคลอไรด์ 0.9%)

สารละลายสำหรับฉีดแบบ infusion

หลังจากการเตรียมและทำให้เจือจางแล้ว ความคงตัวของเคมีและทางกายภาพของ bendamustine อยู่ได้ที่ 3.5 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ 60% และอยู่ได้ 2 วัน เมื่อเก็บที่ 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียส โดยเก็บในถุงโพลีเอทิลีน (polyethylene bags)

จากมุมมองทางด้านจุลชีววิทยา สารละลายที่เตรียมแล้วควรที่จะใช้ทันที ถ้าไม่ใช้ทันที ระยะเวลาและเงื่อนไขในการเก็บก่อนที่จะใช้ยาเป็นความรับผิดชอบในการพิจารณาของผู้ใช้ยา

สภาวะในการเก็บยา

เก็บไวแอลลในกล่องยาเพื่อป้องกันยาจากแสง

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียสในบรรจุภัณฑ์เดิม

สำหรับเงื่อนไขในการเก็บยาที่ผสมหรือทำให้เจือจางแล้ว ให้ดูที่หัวข้อ *ช่วงอายุของยา*

เก็บยาให้พ้นสายตาและมือเด็ก

ลักษณะบรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุ

bendamustine บรรจุในไวแอลลแก้วสีน้ำตาลชนิด 1 ปริมาตร 26 มิลลิลิตร หรือ 60 มิลลิลิตร ประกอบด้วยจุกยางและปิดด้วยอะลูมิเนียม

ไวแอลลปริมาตร 26 มิลลิลิตร ประกอบด้วย bendamustine hydrochloride 25 มิลลิกรัม และไวแอลลปริมาตร 60 มิลลิลิตร ประกอบด้วย bendamustine hydrochloride 100 มิลลิกรัม

คำแนะนำสำหรับการใช้และการจัดการ

ระหว่างที่จัดการ Ribomustin™ ควรหลีกเลี่ยงการสูดดม การสัมผัสกับผิวหนัง หรือการสัมผัสกับเยื่อเมือก (สวมถุงมือ และเสื้อผ้าป้องกัน!) ส่วนของร่างกายที่ถูกสัมผัสด้วยยาควรล้างทำความสะอาดด้วยน้ำ และสบู่ ควรล้างตาด้วยน้ำเกลือที่มีความเข้มข้นเท่ากับของเหลวในร่างกาย ถ้าเป็นไปได้แนะนำให้จัดการในที่ที่มีความปลอดภัย (laminar flow) ที่ของเหลวไม่สามารถไหลซึมผ่าน ดูดซับฟอยล์ที่จะทิ้งได้ บุคลากรที่ตั้งครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสยาที่มีผลต่อเซลล์

ผงยาสำหรับผสมให้เป็นสารละลายเข้มข้นและสำหรับฉีดแบบ infusion ต้องผสมกับน้ำที่ใสสำหรับฉีด (water for injection) เจือจางด้วยน้ำเกลือโซเดียมคลอไรด์ที่มีความเข้มข้น 9 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (0.9%) สำหรับยาฉีด แล้วให้ทางหลอดเลือดดำด้วยวิธี infusion โดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ

1. การผสมยา

ผสมยา Ribomustin™ ในแต่ละไวแอลที่ประกอบด้วย 25 มิลลิกรัม bendamustine hydrochloride ใน 10 มิลลิลิตร ของน้ำสำหรับยาฉีด ด้วยการเขย่า

ผสมยา Ribomustin™ ในแต่ละไวแอลที่ประกอบด้วย 100 มิลลิกรัม bendamustine hydrochloride ใน 40 มิลลิลิตร ของน้ำสำหรับยาฉีด ด้วยการเขย่า

น้ำยาเข้มข้นที่ผสมแล้วประกอบด้วย bendamustine hydrochloride 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และเป็นสารละลายใส ไม่มีสี

2. การทำให้เจือจาง

ทันทีที่ได้สารละลายที่ใส (ส่วนใหญ่แล้วใช้เวลา 5-10 นาที) เจือจางขนาดยาที่แนะนำทั้งหมดของ Ribomustin™ ทันทีด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด 0.9% เพื่อให้มีปริมาตรสุดท้ายประมาณ 500 มิลลิลิตร

ความเข้มข้นสุดท้ายของ bendamustine hydrochloride ที่ได้ในถุงยาควรอยู่ภายในช่วง 0.3 - 0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

Ribomustin™ ต้องเจือจางด้วยด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีด 0.9% และต้องไม่ใช่สารละลายสำหรับฉีดชนิดอื่น

3. การให้ยา

ให้สารละลายยาทางหลอดเลือดดำด้วยวิธี infusion ใช้เวลาในการให้ยา 30-60 นาที

ไวแอลยาสำหรับใช้ครั้งเดียวเท่านั้น

คำแนะนำสำหรับการกำจัดทิ้ง

ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้หรือเหลือใช้ควรกำจัดทิ้งตามกฎระเบียบข้อกำหนดของแต่ละท้องถิ่น

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ชื่อผลิตภัณฑ์	ผลิตโดย	เลขทะเบียนตำรับยา	วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา
RIBOMUSTIN 25 มิลลิกรัม	Cenexi-Laboratoires Thissen S.A., Braine – L'Alleud เบลเยียม	1C 15212/63(N)	3 กรกฎาคม 2558
RIBOMUSTIN 100 มิลลิกรัม	Cenexi-Laboratoires Thissen S.A., Braine – L'Alleud เบลเยียม	1C 15213/63(N)	3 กรกฎาคม 2558
RIBOMUSTIN 25 มิลลิกรัม	Oncotec Pharma Produktion GMBH, Dessau-Roblau เยอรมัน	1C 15142/63(N)	3 กรกฎาคม 2558 ปลด SMP: 27 สิงหาคม 2563
RIBOMUSTIN 100 มิลลิกรัม	Oncotec Pharma Produktion GMBH, Dessau-Roblau เยอรมัน	1C 15143/63(N)	3 กรกฎาคม 2558 ปลด SMP: 27 สิงหาคม 2563

วันที่แก้ไขเอกสารกำกับยาล่าสุด

3 พฤษภาคม 2567 (ROW RL V.6,2-JUN-2022)

นำเข้าโดย

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล medinfosea@its.jnj.com