Рибомустин — Ribomustin (бендамустин)

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.

Владелец регистрационного удостоверения: ASTELLAS PHARMA EUROPE, B.V. (Нидерланды)

Произведено: Cenexi-Laboratoires Thissen, S.A. (Бельгия) или ONCOTEC PHARMA PRODUKTION, GmbH (Германия)

Выпускающий контроль качества: HAUPT PHARMA WOLFRATSHAUSEN, GmbH (Германия) или ОРТАТ, АО (Россия)

Код АТХ: L01AA09 (Bendamustine)

Активное вещество: бендамустин (bendamustine) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Рибомустин

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 из коричневого стекла объемом 60 мл (1) — пачки картонные.
220 мг — флаконы из коричневого стекла объемом 60 мл (5) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Алкилирующее соединение

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевый препарат, алкилирующее средство

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство 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). Показано отсутствие или присутствие лишь в незначительной степени перекрестной резистентности 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

После однократной 30-минутной в/в инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м^2 поверхности тела $T_{1/2}$ в бета-фазе 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.

Бендамустин метаболизируется преимущественно в печени главным образом путем гидролиза с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (М3) и N-десметилбендамустина (М4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. In vitro бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

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.

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.

У лиц старше 18 и младше 84 лет фармакокинетические параметры существенно не различались.

Показания активных веществ препарата Рибомустин

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.