

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛЕЙКЕРАН™
(LEUKERAN)

Склад:

діюча речовина: хлорамбуцил.

1 таблетка містить 2 мг хлорамбуцилу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова; оболонка Opardy®Brown 05B26836 – гіпромелоза, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий синтетичний (E172), заліза оксид червоний синтетичний (E172), макрогол/ПЕГ 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТС L01AA02.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Хвороба Ходжкіна, деякі форми неходжкінської лімфоми, хронічний лімфоцитарний лейкоз, макроглобулінемія Вальденстрема.

Протипоказання.

Гіперчутливість до хлорамбуцилу або будь-якого іншого компоненту препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лейкеран призначений для перорального застосування.

Хвороба Ходжкіна: при призначенні одного Лейкерану дорослим і дітям стандартна доза становить 0,2 мг/кг/добу протягом 4-8 тижнів. Звичайно Лейкеран входить до складу комбінованої терапії, де застосовуються різні режими лікування.

Також Лейкеран може застосовуватись замість азотистого іприту, у нього менша токсичність, але аналогічні терапевтичні результати.

Неходжкінська лімфома: при призначенні одного Лейкерану дорослим і дітям стандартна перша доза становить 0,1-0,2 мг/кг/добу протягом 4-8 тижнів, підтримуюча терапія проводиться призначенням зменшеної добової дози або інтермітуючими курсами лікування.

Лейкеран показаний для лікування хворих з пізніми стадіями дифузної лімфоцитарної лімфоми, а також хворих з рецидивами після променевої терапії.

При лікуванні хворих з пізньою стадією неходжкінської лімфоцитарної лімфоми немає суттєвої різниці в отриманому результаті після проведення комбінованої хіміотерапії або застосування одного Лейкерану.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз: лікування Лейкераном дорослих звичайно починається лише після появи у хворого клінічних симптомів або ознак порушення функції кісткового мозку (але не при недостатності кісткового мозку) за даними аналізу периферичної крові. Спочатку Лейкеран призначають дорослому у дозі 0,15 мг/кг/добу до моменту, доки загальний лейкоцитоз не зменшується до 10 000 на 1 мкл. Лікування можна відновити через 4 тижні після закінчення першого курсу та продовжувати у дозі 0,1 мг/кг/добу.

У деяких хворих після 2 років лікування лейкоцитоз зменшується до нормального рівня, перестають визначатись пальпаторно селезінка та лімфатичні вузли, кількість лімфоцитів у кістковому мозку

зменшується до 20%.

Хворі з ознаками недостатності кісткового мозку повинні лікуватися преднізолоном, до початку лікування Лейкераном потрібно отримати докази регенерації кісткового мозку.

Проводилось порівняння лікування переривчастими курсами з призначенням високих доз та щоденного прийому Лейкерану, суттєвої різниці у результатах лікування та частоті побічної дії виявлено не було.

Макроглобулінемія Вальденстрема: при цьому захворюванні Лейкеран є препаратом вибору. Рекомендується дорослим починати з дози 6-12 мг/добу до появи лейкопенії, потім лікування продовжувати протягом невизначеного часу у дозі 2-8 мг/добу.

Побічні реакції.

Частота виникнення побічної дії залежить від дози препарату та комбінації прийому Лейкерану з іншими препаратами і класифікується таким чином: дуже часто (1/10), часто (1/100 та <1/10), нечасто (1/1 000 та <1/100), рідко (1/10 000 та <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000).

Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи)

Часто: гострі вторинні гематологічні злоякісні новоутворення (особливо лейкоз і мієлодиспластичний синдром), головним чином після тривалого лікування.

Кров і лімфатична система

Дуже часто: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія або супресія кісткового мозку. Незважаючи на високу частоту виникнення, супресія кісткового мозку звичайно є оборотною, якщо прийом Лейкерану своєчасно припиняється.

Часто: анемія.

Дуже рідко: необоротна супресія кісткового мозку.

Імунна система

Нечасто: висип.

Рідко: алергічні реакції, такі як кропив'янка та ангіоневротичний набряк після першого або повторного застосування, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Висип на шкірі зустрічається рідко, але в одиничних випадках може мати серйозні ускладнення, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Нервова система

Часто: судоми у дітей з нефротичним синдромом.

Рідко: випадки фокальних і/або генералізованих судом у дітей та дорослих, які отримували препарат у щоденних терапевтичних дозах або у вигляді пульс-терапії.

Дуже рідко: рухові розлади, включаючи тремор, посмикування та міоклонію за відсутності судом, периферична нейропатія.

Пацієнти із судомами в анамнезі можуть бути особливо чутливими до препарату.

Дихальна система, органи грудної порожнини

Дуже рідко: тяжкий інтерстиціальний легеневий фіброз, інтерстиціальна пневмонія.

У хворих на хронічний лімфоцитарний лейкоз, які тривалий час лікуються препаратом, може інколи виникати тяжкий інтерстиціальний легеневий фіброз. Однак він може бути оборотним після припинення прийому Лейкерану.

Шлунково-кишковий тракт

Часто: шлунково-кишкові порушення, такі як нудота, блювання, діарея та поява виразок на слизовій оболонці рота.

Гепатобіліарна система

Рідко: гепатотоксичність, жовтяниця.

Шкіра та підшкірні тканини

Нечасто: висип.

Рідко: алергічні реакції, такі як кропив'янка та ангіоневротичний набряк після першого або повторного застосування, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Висип на шкірі зустрічається рідко, але в одиничних випадках може мати серйозні ускладнення,

включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Нирки та сечова система

Дуже рідко: асептичний цистит.

Загальні розлади

Медикаментозна пропасниця.

Передозування.

У результаті випадкового передозування хлорамбуцилу спостерігається головним чином оборотна панцитопенія. Також спостерігаються різні ступені нейротоксичності – від надмірної збудженості та атаксії до епілептичних нападів. З огляду на те, що антидоту немає, необхідно ретельно спостерігати за картиною крові та проводити загальну підтримуючу терапію з трансфузіями крові при необхідності.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Якщо це можливо, слід не призначати Лейкеран під час вагітності, особливо у першому триместрі. У кожному індивідуальному випадку слід порівнювати очікувану користь для матері з потенційним ризиком для плоду. Як і при лікуванні іншими цитостатиками, під час лікування будь-кого з партнерів Лейкераном рекомендуються адекватні контрацептивні засоби.

Жінки, які лікуються Лейкераном, не повинні годувати груддю.

Діти.

Лейкеран призначений для лікування хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом у дітей. Схеми дозування аналогічні схемам лікування дорослих.

Особливості застосування.

Лейкеран є активним цитотоксичним препаратом, тому він повинен застосовуватися лише за призначенням лікарів, які мають досвід лікування подібними препаратами.

Оскільки імунізація із застосуванням живих вакцин потенційно може призводити до виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів з імунodefіцитом, її проводити не рекомендується.

У зв'язку з тим, що Лейкеран може спричинювати необоротну супресію кісткового мозку, необхідно ретельне спостереження за станом картини крові протягом усього періоду лікування.

У терапевтичних дозах Лейкеран спричиняє супресію лімфоцитозу, меншою мірою впливає на нейтрофіли, тромбоцити та рівень гемоглобіну. Припинення прийому Лейкерану не є необхідним при перших ознаках зниження кількості нейтрофілів, але слід пам'ятати, що це падіння може продовжуватись протягом 10 днів і більше після прийому останньої дози.

Лейкеран не призначають хворим, які недавно проходили курс променевої терапії або отримували інші цитотоксичні препарати.

За наявності лімфоцитарної інфільтрації кісткового мозку або у випадку гіпоплазії кісткового мозку добова доза не повинна перевищувати 0,1 мг/кг маси тіла.

Діти з нефротичним синдромом, пацієнти, яким призначена пульс-терапія, і хворі із судомами в анамнезі потребують особливо ретельного спостереження під час застосування Лейкерану, оскільки у них підвищений ризик виникнення судом.

Ниркова недостатність

Хворі з ознаками порушення функції нирок повинні знаходитись під ретельним наглядом, тому що у них може виникнути додаткова мієлосупресія, пов'язана з азотемією.

Печінкова недостатність

Метаболізм Лейкерану все ще недостатньо вивчений, тому хворим з серйозним порушенням функції печінки призначають зменшені дози препарату.

Мутагенність і канцерогенність

Встановлено, що хлорамбуцил спричиняє хроматидні та хромосомні ушкодження у людини. Є повідомлення про випадки розвитку гострих вторинних гематологічних злоякісних новоутворень (особливо лейкозу і мієлодиспластичного синдрому), головним чином після тривалого лікування.

При порівнянні даних про перебіг хвороби у жінок, хворих на рак яєчників, які отримували алкілюючі препарати, та у хворих, які не отримували їх, доведено, що застосування алкілюючих препаратів, у т.ч. хлорамбуцилу, значно підвищує кількість випадків розвитку гострих лейкозів. Є повідомлення про розвиток гострих мієлолейкозів у невеликої кількості хворих, які отримували Лейкеран у вигляді тривалої ад'ювантної терапії при лікуванні раку молочної залози.

При призначенні Лейкерану ризик виникнення лейкозу повинен оцінюватись у порівнянні з потенційним позитивним ефектом препарату.

Фертильність

Лейкеран може спричинювати супресію функції яєчників, є повідомлення про виникнення аменореї після лікування препаратом. У результаті лікування Лейкераном спостерігалась азооспермія, однак встановлено, що для виникнення такої необхідна загальна доза препарату не менше 400 мг. Спостерігались різні ступені відновлення сперматогенезу у хворих з лімфомами після лікування Лейкераном у загальних дозах 410-2 600 мг.

Тератогенність

Як і інші цитостатики, Лейкеран є потенційно тератогенним препаратом.

Препарат містить лактозу (кожна таблетка 2 мг містить 68 мг лактози), тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Даних немає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується вакцинація живими вакцинами імунокомпromентованих хворих.

Досліди на тваринах показали, що хворим, які приймають фенілбутазон, слід зменшувати стандартні дози Лейкерану з огляду на можливість збільшення його токсичності.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цитостатичний препарат алкілюючої дії, ефект якого пов'язаний з порушенням реплікації ДНК. У терапевтичних дозах більше впливає на лімфоїдну тканину, ніж на гранулоцити. Може спричинити необоротну мієлосупресію.

Фармакокінетика. Після перорального застосування радіоактивно міченого C₁₄ хлорамбуцилу максимальний рівень радіоактивності у плазмі спостерігається через 40 – 70 хвилин. Середній час напіввиведення - 1,5 години, рівень виведення із сечею низький. Високий рівень радіоактивності у сечі свідчить про те, що хлорамбуцил добре абсорбується після перорального застосування. Метаболізується шляхом окиснення, головний метаболіт має більший період напіввиведення, ніж хлорамбуцил, пік його концентрації у плазмі настає через 2-4 години, він також має значну алкілюючу активність.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневі округлі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з маркуванням „L” на одному боці та „GX EG3” – на іншому;

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2°C до 8°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 25 таблеток у скляному флаконі, закритому кришечкою, що забезпечує захист від відкриття дітьми. Флакон вміщений у картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Екселла ГмбХ», Німеччина для «ГлаксоВеллком ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина.
«Excella GmbH», Germany for «GlaxoWellcome GmbH & Co.KG», Germany.

Місцезнаходження.

«Екселла ГмбХ», Нюрнбергер Штрассе 12, 90573 Фойхт, Німеччина для

«ГлаксоВеллком ГмбХ і Ко.КГ», Бад Олдесло, Німеччина.

«Excella GmbH», Nurberger Strasse 12, 90527 Feucht, Germany for «GlaxoWellcome GmbH & Co.KG», Bad Oldesloe, Germany.