

НД РБ

4896 - 2019

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « 15 » 08 - 2019	г. № 912
ИНСТРУКЦИЯ <i>У</i> от « 29 » 07 - 2019 г.	

по медицинскому применению препарата
ЛЕЙКЕРАН (LEUKERAN)

Торговое наименование: Лейкеран

Международное непатентованное наименование: Хлорамбуцил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Действующее вещество: хлорамбуцил 2 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, кремний коллоидный безводный, кислота стеариновая; оболочка: опадрай коричневый YS-1-16655A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, железа оксид желтый, железа оксид красный).

ОПИСАНИЕ

Коричневые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне которых выгравирована надпись "L", а на другой стороне "GX EG3".

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты, противоопухолевые средства, алкилирующие соединения, аналоги азотистого иприта.

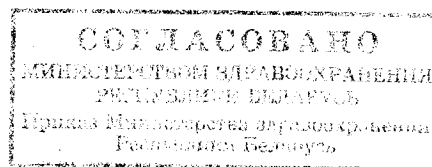
Код АТХ: L01AA02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Хлорамбуцил относится к ароматическим производным азотсодержащего иприта и действует как бифункциональный алкилирующий препарат. Помимо влияния на репликацию ДНК, хлорамбуцил вызывает апоптоз клеток путем накопления цитозольного белка p53 и последующей активации промотора апоптоза (Bax).



Цитотоксическое действие хлорамбуцила обусловлено как самим хлорамбуцилом, так и его основным метаболитом - ипритом фенилуксусной кислоты (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Механизм развития устойчивости

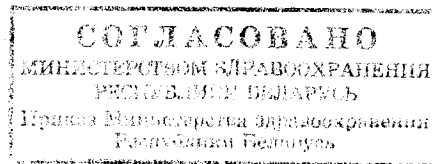
Хлорамбуцил представляет собой ароматическое производное азотистого иприта, а устойчивость к азотистым ипритам формируется вследствие нарушений переноса этих веществ и их производных с помощью различных белков, обуславливающих множественную резистентность, нарушений кинетики образования поперечных связей ДНК, вызываемых этими веществами, изменений в процессе апоптоза и нарушений процессов репарации ДНК. Хлорамбуцил не является субстратом белка множественной резистентности 1 (БМР1 или АВСС1), но его конъюгаты с глутатионом являются субстратами белков БМР1 (АВСС1) и БМР2 (АВСС2).

Фармакокинетика

Всасывание

Хлорамбуцил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта путем пассивной диффузии и в течение 15-30 минут после приема достигает системного кровотока. Биодоступность хлорамбуцила после однократного приема внутрь 10-200 мг составляет примерно от 70% до 100%. В исследовании у 12 пациентов, принимавших примерно 0,2 мг/кг хлорамбуцила внутрь, максимальные плазменные концентрации (492 ± 160 нг/мл) достигались через 0,25-2 ч после приема. Индивидуальный разброс фармакокинетических показателей хлорамбуцила в плазме после приема внутрь в дозах от 15 до 70 мг оказался относительно небольшим (двукратный разброс значений у отдельных пациентов и 2-4-кратный разброс показателя AUC между пациентами), что согласуется с быстрым и прогнозируемым процессом всасывания хлорамбуцила.

Всасывание хлорамбуцила снижается при приеме его после еды. В исследовании у 10 пациентов, прием пищи повышал среднее время достижения максимальной концентрации C_{max} более, чем на 100%, снижал максимальную концентрацию в плазме более, чем на 50% и уменьшал среднюю AUC_(0-∞) примерно на 27% (см. раздел «Способ применения и дозы»).



Распределение

Объем распределения хлорамбуцила составляет около 0,14-0,24 л/кг. Хлорамбуцил ковалентно связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (98 %), а также ковалентно связывается с эритроцитами.

Метаболизм

Хлорамбуцил активно метаболизируется в печени путем монодихлорэтилирования и бета-окисления с образованием иприта фенилуксусной кислоты (ИФК) в качестве основного метаболита, обладающего алкилирующей активностью. Хлорамбуцил и ИФК *in vivo* разрушаются с образованием моно- и ди-гидроксипроизводных. Кроме того, хлорамбуцил реагирует с глутатионом, в результате чего образуются моно- и ди-глутатионовые конъюгаты хлорамбуцила.

После назначения внутрь хлорамбуцила в дозе примерно 0,2 мг/кг, в плазме некоторых пациентов ИФК обнаруживался уже через 15 минут, а концентрация в плазме, скорректированная по средней дозе (C_{max}), составила 306 ± 73 нг/мл и определялась в течение от 1 до 3 часов.

Выведение

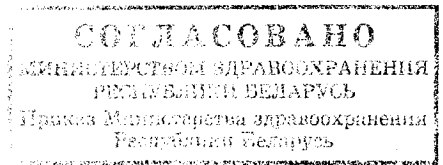
Период полувыведения в терминальной фазе составил 1,3 - 1,5 часа для хлорамбуцила и примерно 1,8 часа для ИФК. Степень почечной экскреции хлорамбуцила и ИФК очень низкая; в течение 24 часов выводится почками менее 1% введенной дозы каждого из веществ, а остальная часть дозы выводится в основном в форме моно- и дигидроксипроизводных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
- Неходжкинские лимфомы
- Хронический лимфолейкоз
- Макроглобулинемии Вальденстрема

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.



ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Как и при любой цитотоксической химиотерапии, должны применяться надежные методы контрацепции, если один из партнеров получает лечение препаратом Лейкеран.

Следует проинформировать партнеров о влиянии препаратов на половые клетки. Этот препарат не следует применять во время беременности, особенно в первом триместре, за исключением случаев, когда применение абсолютно необходимо.

Грудное вскармливание

Женщины, принимающие препарат Лейкеран не должны кормить грудью.

Фертильность

Хлорамбуцил может вызывать супрессию функции яичников, и имеются сообщения о возникновении аменореи после лечения препаратом.

В результате лечения хлорамбуцилрм наблюдалась азооспермия, однако установлено, что для ее возникновения необходима общая доза препарата не менее 400 мг.

Наблюдались различные степени восстановления сперматогенеза у пациентов с лимфомами после лечения хлорамбуцилом в общих дозах 410-2600 мг.

Тератогенность

Как и другие цитостатики, препарат Лейкеран является потенциально тератогенным препаратом.

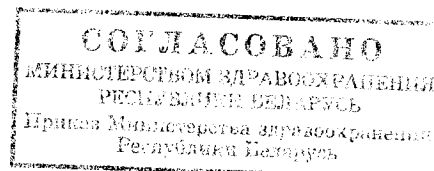
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Следует обращаться к специальной литературе для получения полной информации при выборе режима дозирования препарата.

Лейкеран является активным цитотоксическим препаратом, который должен применяться только под контролем врачей, имеющих опыт в назначении подобных препаратов.

Способ применения

Лейкеран следует принимать внутрь. Поскольку высокий уровень pH содержимого желудка значительно снижает биодоступность препарата Лейкеран, его рекомендуется принимать натощак (за один час до или через 3 часа после приема пищи).



Дозы

Болезнь Ходжкина

В виде монотерапии для паллиативного лечения распространенной формы заболевания Лейкеран обычно применяют в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4-8 недель.

Лейкеран обычно является одним из компонентов комбинированной терапии, в связи с чем могут использоваться разные режимы.

Лейкеран применяют в качестве альтернативы азотистому иприту с меньшей токсичностью, но сходными результатами терапии.

Неходжкинские лимфомы

В виде монотерапии Лейкеран обычно применяют первоначально в дозе 0,1 – 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 - 8 недель, затем проводят поддерживающую терапию или в меньшей суточной дозе, или прерывистыми курсами.

Лейкеран применяется при лечении пациентов с прогрессирующей диффузной лимфоцитарной лимфомой, а также пациентов с рецидивом после лучевой терапии.

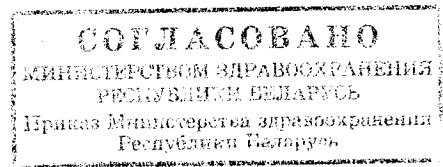
У пациентов с прогрессирующей неходжкинской лимфоцитарной лимфомой не наблюдается существенной разницы в общей частоте ответа на терапию хлорамбуцилом при применении в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией.

Хронический лимфолейкоз

Лечение препаратом Лейкеран обычно начинают после развития симптомов заболевания или при клинических проявлениях нарушения функции костного мозга (но не поражения костного мозга), определенных по картине периферической крови.

Начальная доза препарата Лейкеран составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки до тех пор, пока общее число лейкоцитов крови не снизится до 10000/мкл. Через 4 недели после окончания первого курса терапии, лечение можно возобновить в поддерживающей дозе 0,1 мг/кг массы тела в сутки.

У некоторых пациентов, обычно после примерно двух лет лечения, количество лейкоцитов в крови снижается до нормального уровня, не пальпируются увеличенные селезенка и лимфатические узлы, и процентная доля лимфоцитов в костном мозге снижается до значения менее 20 процентов.



Пациентам с признаками недостаточности костного мозга сначала назначают лечение преднизолоном, и после появления признаков регенерации костного мозга начинают лечение препаратом Лейкеран.

При сравнении интермиттирующей высокодозной терапии с ежедневным приемом препарата Лейкеран, не наблюдалось значительной разницы в терапевтическом ответе или частоте побочных эффектов между двумя группами лечения.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Лейкеран является препаратом выбора. Начальная доза составляет 6-12 мг/сутки ежедневно до развития лейкопении, в дальнейшем рекомендуется проводить поддерживающую терапию в дозе 2-8 мг/сутки ежедневно в течение неопределенного периода времени.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Хлорамбуцил обладает крайне низким уровнем почечной экскреции, поэтому выведение почками не рассматривается как важный путь выведения хлорамбуцила. В коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек нет необходимости. Тем не менее, целевые исследования влияния почечной недостаточности на фармакокинетику хлорамбуцила не проводились.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентов с нарушением функции печени необходимо тщательно наблюдать в отношении признаков и симптомов токсичности. Поскольку хлорамбуцил, в основном, метаболизируется в печени, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы. Тем не менее, нет достаточных данных о применении препарата у данной группы пациентов, позволяющих предположить конкретные рекомендации по дозированию.

Дети

Препарат Лейкеран можно применять для лечения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы у детей. Режим дозирования такой же, как и у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Целевые исследования относительно применения препарата пожилыми пациентами не проводились. Тем не менее, рекомендован мониторинг функции почек и печени на фоне применения хлорамбуцила. Следует проявлять осторожность в случае нарушения их функции.

Несмотря на то, что в клиническом опыте не было выявлено разницы в ответе на терапию в зависимости от возраста, следует осторожно титровать дозу препарата у пожилых пациентов. Как правило, лечение начинают с минимальной эффективной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для данного препарата нет современной клинической документации, которая может быть использована для определения частота возникновения побочных реакций. Частота возникновения побочных реакций может изменяться в зависимости от дозы и также при сочетанном применении с другими препаратами.

Частота определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Система организма		Нежелательные реакции
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)	Часто	Острые вторичные злокачественные заболевания системы крови (особенно лейкоз и миелодиспластический синдром), особенно после длительного лечения
	Очень часто	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения и подавление функции костного мозга ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия
	Очень редко	Необратимая недостаточность костного мозга
	Редко	Реакции гиперчувствительности, такие как крапивница и ангионевротический отек после первого или последующих приемов
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Судороги у детей с нефротическим синдромом
	Редко	Парциальные и/или генерализованные судороги ² у детей и взрослых, получающих терапевтические суточные дозы или режимы высокодозной пульс-терапии хлорамбуцилом
	Очень редко	Двигательные расстройства, включая тремор, мышечные подергивания и миоклонус при отсутствии судорог, периферическая нейропатия
Нарушения со стороны органов дыхания,	Очень редко	Интерстициальный фиброз легких ³ , интерстициальная пневмония

грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и рвота, диарея и язвенный стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (гепатобилиарной системы)	Редко	Гепатотоксичность, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Сыпь
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз ⁴
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Асептический цистит
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Неизвестна	Аменорея, азооспермия
Общие расстройства и реакции в месте введения	Редко	Лихорадка

¹ Несмотря на то, что подавление функции костного мозга возникает часто, эти изменения, как правило, обратимы, если хлорамбуцил достаточно быстро отменен.

² Пациенты с эпилепсией в анамнезе могут быть особенно подвержены такого рода осложнениям.

³ Сообщалось о возникновении нескольких случаев интерстициального фиброза легких у пациентов с хроническим лимфолейкозом на фоне длительной терапии хлорамбуцилом. Фиброз легких может быть обратимым при быстрой отмене хлорамбуцила.

⁴ Сообщалось о прогрессировании кожной сыпи до серьезных осложнений, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и сигналы

Обратимая панцитопения была основным симптомом при случайных передозировках хлорамбуцилом. Также наблюдались неврологическая токсичность, варьирующаяся от повышенной возбудимости и атаксии до нескольких эпилептоидных припадков типа grand mal.

4896 - 2019



Лечение

Специфический антидот не известен, поэтому рекомендуется тщательный контроль картины крови и общие поддерживающие мероприятия, в том числе переливание крови или ее компонентов по показаниям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не рекомендуется прием препарата в период вакцинации живыми вакцинами (см. раздел «Меры предосторожности»).

Аналоги пуриновых нуклеозидов (такие как флударабин, пентостатин и кладрибин) повышали цитотоксичность хлорамбуцила *in vitro*. Клинически было показано, что комбинация аналогов пуриновых нуклеозидов и алкилирующих препаратов приводит к высокой частоте ответа опухоли, однако эта комбинация препаратов также приводит к более высокой частоте возникновения гематологической токсичности.

Исследования на животных показывают, что пациентам, получающим фенилбутазон, может потребоваться снижение стандартных доз хлорамбуцила из-за вероятности повышения токсичности хлорамбуцила.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Вакцинация с использованием живой вакцины может вызвать инфекцию у пациента с ослабленным иммунитетом, поэтому вакцинация с использованием живых вакцин не рекомендуются.

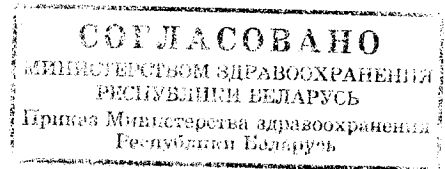
Пациентам, которым возможно предстоит аутотрансплантация стволовых клеток, не следует назначать длительное лечение хлорамбуцилом.

Наблюдение

Поскольку Лейкеран может вызывать необратимое угнетение функции костного мозга, во время лечения необходимо систематически проводить общий анализ крови с подсчетом форменных элементов периферической крови. Общая доза примерно 6,5 мг/кг массы тела связана с риском необратимого повреждения костного мозга.

При применении в терапевтических дозах Лейкеран угнетает выработку лимфоцитов и в меньшей степени влияет на количество нейтрофилов и тромбоцитов, а также на уровень гемоглобина. Нет необходимости прекращать прием препарата Лейкеран при первых

4896 - 2019



признаках снижения количества нейтрофилов, однако следует помнить, что снижение количества нейтрофилов может продолжаться в течение 10 и более дней после приема последней дозы.

Лейкеран не следует назначать пациентам, недавно подвергшимся лучевой терапии, или получавшим лечение цитостатическими препаратами. Лейкеран следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции костного мозга или его лимфоцитарной инфильтрацией.

При лимфоцитарной инфильтрации костного мозга или в случае гипоплазии костного мозга суточная доза препарата Лейкеран не должна превышать 0,1 мг/кг массы тела.

Дети с нефротическим синдромом, пациенты, получающие высокодозную пульс-терапию препаратом Лейкеран, а также пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением врача в течение курса лечения препаратом Лейкеран, поскольку у них может быть повышен риск развития судорог.

Мутагенность и канцерогенность

Было показано, что хлорамбуцил может вызывать хроматидные или хромосомные повреждения у животных. Возможность подобного эффекта следует учитывать при планировании долгосрочного лечения.

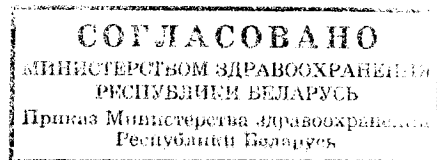
Сообщалось о возникновении острых вторичных гемобластозов (включая лейкоз и миелодиспластический синдром), особенно после длительного лечения (см. раздел «Побочное действие»).

При сравнении пациентов с раком яичников, получавших и не получавших алкилирующие цитостатические препараты, было показано, что применение алкилирующих цитостатических препаратов, в том числе хлорамбуцила, значительно увеличивало частоту возникновения острого лейкоза.

Сообщалось о небольшом количестве случаев острого миелобластного лейкоза у пациентов, получавших хлорамбуцил в качестве длительной адъювантной терапии рака молочной железы.

При рассмотрении вопроса об использовании хлорамбуцила необходимо оценивать соотношение риска развития лейкоза к потенциальной терапевтической пользе.

Непереносимость сахаров



Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

Особые меры предосторожности при утилизации и другие указания по использованию

При использовании препарата Лейкеран следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов в соответствии с местными рекомендациями и/или требованиями.

При неповрежденной наружной оболочке соприкосновение таблеток препарата Лейкеран с кожей безвредно. Беременные сотрудники не должны обращаться с цитотоксическими препаратами. Деление таблеток запрещено.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами не проводились.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

По 25 таблеток во флаконе из желтого стекла типа III, запаянном мембраной и укупоренном навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По одному флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в холодильнике при температуре 2°C– 8°C. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

НД РБ

4 8 9 6 - 2 0 1 9

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Экселла Гмбх и Ко. КГ / Excella GmbH & Co. KG

Нюрнбергер Штрассе 12

90537 Фойхт

Германия

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед / Aspen Pharma Trading Limited

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

ООО «Аспен Хэлс»

123317, г. Москва, Пресненская наб., д.6/2

Тел.: +7 (495) 969-20-51,

факс: +7 (495) 969-20-53