

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 Opady®Brown 05B26836 – гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий синтетичний (E 172), заліза оксид червоний синтетичний (E 172), макрогол/ПЕГ 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілуючі сполуки.

Код АТС L01AA02.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Гіпер чутливість до хлорамбуцилу або будь-якого іншого компонента 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.

Неходж кінська 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 неходж кінської 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 ангіо невротичний 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: гепато токсичність, жовтяниця.

Шкіра та підшкірні тканини

Нечасто: висип.

Рідко: алергічні реакції, такі як кропив'янка та ангіо невротичний 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 імунодефіцитом, 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 продовжуватися 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 судомою 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 хромати дні 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 невеликій 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 авто транспортом або роботі з іншими механізмами.

Даних немає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується вакцинація живими вакцинами імуноскомпроментованих 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 радіо активно міченого C_{14} хлорамбуцилу максимальний рівень радіо активності у плазмі спостерігається через 40 – 70 хвилин. Середній час напів виведення - 1,5 години, рівень виведення із сечею низький. Високий рівень радіо активності у сечі свідчить про те, що хлорамбуцил добре абсорбується після перорального застосування. Метаболізується шляхом окиснення, головний метаболіт має більший період напів виведення, 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.