

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕЙКЕРАН™ (LEUKERAN™)

Склад:

діюча речовина: хлорамбуцил;

1 таблетка містить 2 мг хлорамбуцилу;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрористалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова;

оболонка: Opadry® Brown 05B26836: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 400, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням “L” з одного боку та “GX EG3” – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТХ L01A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хлорамбуцил є ароматичним похідним азотистого іприту, що діє як біфункціональний алкілюючий агент. Крім порушення реплікації ДНК, хлорамбуцил спричиняє апоптоз клітини завдяки накопиченню цитозольного p53 та подальшої активації промоутера апоптозу (Bax).

Цитотоксичний ефект хлорамбуцилу зумовлений самою сполукою та основним метаболітом, фенілоцтовим іпритом (див. розділ «Фармакокінетика, Метаболізм»).

Механізм резистентності – хлорамбуцил є ароматичним похідним азотистого іприту. Повідомлялося, що резистентність до азотистого іприту є наслідком змін у транспортуванні даних сполук та їх метаболітів різними мультирезистентними білками, у кінетиці формування поперечних зшивань ДНК даними агентами, у процесах апоптозу та репарації ДНК. Хлорамбуцил не є субстратом мультирезистентного білка 1 (MRP1 або ABCC1), але його кон'югати з глутатионом є субстратами MRP1 (ABCC1) та MRP2 (ABCC2).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Хлорамбуцил добре всмоктується шляхом пасивної дифузії у шлунково-кишковому тракті та реєструється у крові через 15-30 хвилин після прийому. Біодоступність хлорамбуцилу при пероральному прийомі становить приблизно 70-100 % при застосуванні разової дози 10-200 мг. У дослідженні 12 пацієнтів приймали хлорамбуцил перорально у дозі приблизно 0,2 мг/кг, скорегована за середньою дозою максимальна концентрація у плазмі крові (492 ± 160 нг/мл) реєструвалася через 0,25-2 години після прийому. Всмоктування хлорамбуцилу сповільнюється при застосуванні після їди. У дослідженні з участю 10 пацієнтів прийом їжі призводив до збільшення середнього часу для досягнення C_{max} більше ніж на 100 %, зменшення максимальної концентрації у плазмі крові більше ніж на 50 % та зменшення середнього значення $AUC_{(0-\infty)}$ приблизно на 27 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

Об'єм розподілу хлорамбуцилу становить приблизно 0,14-0,24 л/кг. Хлорамбуцил ковалентно зв'язується з білками плазми крові, більшою мірою з альбуміном (98 %), а також ковалентно зв'язується з еритроцитами.

Метаболізм.

Хлорамбуцил інтенсивно метаболізується у печінці шляхом монохлоретилювання та β-окиснення з формуванням основного метаболіту – фенілоцтового іприту (ФОІ), що має алкілюючу активність, згідно з даними, отриманими у досліджах на тваринах. Хлорамбуцил та ФОІ *in vivo* розкладаються з утворенням моногідрокси- та дигідрокси- похідних. Крім цього, хлорамбуцил вступає в реакцію з глутатіоном, формуючи моно- та диглутатіонілові кон'югати хлорамбуцилу.

Після перорального прийому приблизно 0,2 мг/кг хлорамбуцилу у деяких пацієнтів вже через 15 хвилин у плазмі крові реєструвався ФОІ, а скорегована за середньою дозою максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) 306 ± 73 нг/мл відзначалася через 1-3 години.

Виведення.

Період напіввиведення у кінцевій фазі становить від 1,3 до 1,5 години для хлорамбуцилу та приблизно 1,8 години – для ФОІ. Ступінь виведення хлорамбуцилу та ФОІ у незмінній формі з сечею дуже низький; менше 1 % прийнятої дози кожної з цих речовин екскретується з сечею протягом 24 годин, решта дози виводиться зазвичай у вигляді моногідрокси- та дигідрокси- похідних.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Застосування лікарського засобу при лікуванні пацієнтів з доброякісними новоутвореннями.

Гіперчутливість до хлорамбуцилу або будь-якої з допоміжних речовин.

Можливі перехресні реакції гіперчутливості між хлорамбуцилом та іншими алкілюючими речовинами. Не застосовувати пацієнтам, у яких спостерігалась резистентність до препарату при попередньому застосуванні.

Особливі заходи безпеки.

З препаратом ЛейкеранTM, таблетками, вкритими плівковою оболонкою, слід поводитися із дотриманням керівних принципів щодо поводження з цитостатиками згідно з діючими місцевими рекомендаціями та/або нормативно-правовими актами.

Вагітним співробітникам не слід працювати з цитостатиками.

Ризик при роботі з препаратом ЛейкеранTM, таблетками, вкритими плівковою оболонкою, відсутній за умов цілісності оболонки таблетки. ЛейкеранTM, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід розділяти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується вакцинація живими вакцинами пацієнтів зі зниженим імунітетом (див. розділ «Особливості застосування»).

Аналоги пуринових нуклеозидів (такі як флударабін, пентостатин та кладрибін) підвищували цитотоксичність хлорамбуцилу *in vitro*.

Під час клінічного застосування встановлено, що сумісне застосування аналогів пуринових нуклеозидів з алкілюючими лікарськими засобами давало більшу клінічну відповідь, але також і більшу частоту гематотоксичних ефектів. Досліди на тваринах показали, що хворим, які приймають фенілбутазон, слід зменшувати стандартні дози ЛейкерануTM з огляду на можливість збільшення його токсичності.

Особливості застосування.

ЛейкеранTM є активним цитотоксичним препаратом, тому його слід застосовувати лише за призначенням спеціаліста-онколога, який має досвід лікування подібними препаратами, та за наявності умов для проведення постійного моніторингу клінічних біохімічних та гематологічних показників впродовж та після застосування.

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

У зв'язку з тим, що ЛейкеранTM може спричинювати необоротну супресію кісткового мозку, необхідне ретельне спостереження за станом картини крові протягом усього періоду лікування. Застосування загальної дози близько 6,5 мг/кг маси тіла пов'язане з ризиком необоротного ушкодження кісткового мозку.

У терапевтичних дозах ЛейкеранTM спричиняє супресію лімфоцитозу та більш помірний, хоча й прогресуючий вплив на нейтрофіли, тромбоцити та рівень гемоглобіну. Припинення прийому ЛейкерануTM не є необхідним при перших ознаках зниження кількості нейтрофілів, але слід пам'ятати, що це зниження може продовжуватись протягом 10 днів і більше після прийому останньої дози.

ЛейкеранTM не призначають хворим, які менш ніж 4 тижні тому проходили курс променевої терапії або отримували інші цитотоксичні препарати.

ЛейкеранTM слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі зниженою функцією кісткового мозку або лімфоцитарною інфільтрацією останнього. За наявності лімфоцитарної інфільтрації кісткового мозку або у разі гіпоплазії кісткового мозку добова доза не повинна перевищувати 0,1 мг/кг маси тіла.

Рідко повідомлялося про висипання на шкірі з можливим прогресуванням до мультиформної еритеми, епідермального токсичного некрозу або синдрому Стівенса-Джонсона. Слід негайно припинити застосування ЛейкерануTM пацієнтам, у яких розвинулися небажані реакції з боку шкіри.

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

Пацієнтів слід повідомити, що основна токсичність хлорамбуцилу може проявлятися гіперчутливістю, медикаментозною пропасницею, мієлосупресією, гепатотоксичністю, безпліддям, судомами, шлунково-кишковою токсичністю і вторинними злоякісними пухлинами. Пацієнтам не слід застосовувати препарат без медичного нагляду. Також пацієнтам слід звернутись до лікаря у разі наявності шкірних висипань, кровотечі, гарячки, жовтяниці, кашлю, судом, нудоти, блювання, аменореї або незвичайних утворень.

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 ЛейкерануTM 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 та виявляє канцерогенні властивості в досліджах на тваринах. Слід мати на увазі можливість розвитку подібного ефекту при виборі схеми довготривалого лікування пацієнта.

Є повідомлення про випадки розвитку гострих вторинних гематологічних злоякісних новоутворень (особливо лейкозу і мієлодиспластичного синдрому), головним чином після тривалого лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

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 ЛейкеранTM у вигляді тривалої ад'ювантної терапії при лікуванні раку молочної залози.

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

Фертильність

ЛейкеранTM може спричинити супресію функції яєчників, є повідомлення про виникнення аменореї після лікування препаратом. Задokumentовано високий рівень стерильності у

чоловіків при застосуванні препарату в препубертатному і пубертатному періодах. У результаті лікування Лейкераном™ спостерігалась азооспермія у дорослих чоловіків, однак встановлено, що для її виникнення необхідна загальна доза препарату не менше 400 мг. Спостерігались різні ступені відновлення сперматогенезу у хворих з лімфомами після лікування Лейкераном™ у загальних дозах 410-2600 мг.

Тератогенність

Як і інші цитостатики, Лейкеран™ є потенційно тератогенним препаратом.

Лабораторні тести

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, щоб уникнути небезпечних для життя ушкоджень кісткового мозку під час лікування. Щотижневий клінічний аналіз крові слід робити для визначення рівнів гемоглобіну, лейкоцитів (загального і диференційного) і кількісного визначення тромбоцитів. Окрім того, впродовж перших 3-6 тижнів терапії рекомендується визначати рівень лейкоцитів через 3 або 4 дні після кожного щотижневого повного клінічного аналізу крові. Припускають, що для таких пацієнтів доречно записувати результати аналізу крові разом з показниками маси тіла, температури, розміру селезінки і т.д. Вважається небезпечним залишати пацієнта більше 2 тижнів без гематологічного та клінічного обстеження в процесі лікування.

Непереносимість цукрів

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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 плода. Як і при лікуванні іншими цитостатиками, під час лікування будь-кого з партнерів Лейкераном™ рекомендуються адекватні контрацептивні засоби. Партнерам слід повідомити про вплив лікарських засобів на статеві клітини.

Годування груддю

Жінки, які лікуються Лейкераном™, не повинні годувати груддю.

Фертильність

Лейкеран™ може спричиняти супресію функції яєчників, є повідомлення про виникнення аменореї після лікування препаратом. У результаті лікування Лейкераном™ спостерігалась азооспермія у дорослих чоловіків, однак встановлено, що для її виникнення необхідна загальна доза препарату не менше 400 мг. Спостерігались різні ступені відновлення сперматогенезу у хворих з лімфомами після лікування Лейкераном™ у загальних дозах 410-2600 мг.

Тератогенність

Як і інші цитостатики, Лейкеран™ є потенційно тератогенним препаратом.

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

Даних немає.

Спосіб застосування та дози.

Лейкеран™ призначений для перорального застосування. Відомо, що високі значення рН шлункового соку значно зменшують біодоступність Лейкерану™, тому рекомендується приймати лікарський засіб натще (за 1 годину до або через 3 години після вживання їжі).

Хвороба Ходжкіна

При застосуванні паліативної монотерапії препаратом Лейкеран™ при захворюваннях на пізній стадії дорослим і дітям стандартна доза становить 0,2 мг/кг/добу протягом 4-8

тижнів. Зазвичай Лейкеран™ входить до складу комбінованої терапії, де застосовуються різні режими лікування.

Також Лейкеран™ можна застосовувати замість азотистого іприту, у нього менша токсичність, але аналогічні терапевтичні результати.

Неходжкінська лімфома

При застосуванні монотерапії препаратом Лейкеран™ дорослим і дітям стандартна початкова доза становить 0,1-0,2 мг/кг/добу протягом 4-8 тижнів, надалі підтримуюча терапія проводиться з 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 монотерапії Лейкераном™.

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 дорослим 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 кількість лейкоцитів у крові повертається до норми, перестають визначатись пальпаторно селезінка та лімфатичні вузли, кількість лімфоцитів у кістковому мозку зменшується до менш ніж 20 % від початкового рівня лімфоцитів (визначеного до початку хіміотерапії) в окремого хворого.

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 тривалого часу у дозі 2-8 мг/добу.

Порушення функції нирок

Для хлорамбуцилу характерне виведення з сечею дуже незначною мірою, тому ниркова екскреція не вважається важливим шляхом елімінації даного лікарського засобу. Однак спеціальні дослідження впливу ниркової недостатності на фармакокінетику хлорамбуцилу не проводилися.

Порушення функції печінки

Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушенням функції печінки щодо виявлення ознак та симптомів токсичності. Оскільки хлорамбуцил метаболізується, у першу чергу, у печінці, слід розглядати зменшення дози у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки. Однак даних застосування лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції печінки недостатньо для надання конкретних рекомендацій щодо дозування.

Діти

Лейкеран™ застосовують для лікування хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом у дітей. Режими дозування подібні до таких при застосуванні дорослим.

Застосування пацієнтам літнього віку

Спеціальні дослідження за участю пацієнтів літнього віку не проводилися, однак рекомендується проводити моніторинг функції нирок та печінки та проявляти особливу обережність при застосуванні препарату у разі виявлення серйозних порушень.

Діти.

ЛейкеранTM застосовують для лікування хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом у дітей. Режими дозування подібні до таких при застосуванні дорослим.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Для даного лікарського засобу не існує сучасної клінічної документації для визначення частоти побічних реакцій.

Частота виникнення побічної дії залежить від дози препарату та комбінації прийому ЛейкерануTM 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 ЛейкерануTM своєчасно припиняється.

Часто: анемія.

Дуже рідко: необоротна супресія кісткового мозку.

Імунна система

Нечасто: висипання.

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

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

Нервова система

Часто: судоми у дітей з нефротичним синдромом.

Рідко: судоми[#] фокальні і/або генералізовані у дітей та дорослих, які отримували препарат у щоденних терапевтичних дозах або у вигляді пульс-терапії високими дозами хлорамбуцилу.

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 клітки

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 ЛейкерануTM.

Шлунково-кишковий тракт

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

Гепатобіліарна система

Рідко: гепатотоксичність, жовтяниця.

Шкіра та підшкірні тканини

Нечасто: висипання.

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

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

Нирки та сечова система

Дуже рідко: асептичний цистит.

Репродуктивна система та молочні залози

Задokumentовано високий рівень стерильності у чоловіків при застосуванні препарату в препубертатному і пубертатному періодах.

Загальні розлади

Рідко: медикаментозна пропасниця.

Постмаркетингові спостереження

У постмаркетингових спостереженнях повідомлялось про аменорею, сплутаність свідомості, тривожне збудження (ажитація), атаксію, в'ялі парези (як наслідок периферичної нейропатії), галюцинації, мультиформну еритему, безпліддя.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °C до 8 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 25 таблеток у флаконі з темного скла з кришечкою, що забезпечує захист від відкриття дітьми. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Екселла ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Німеччина.