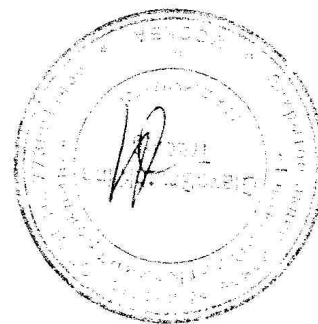




ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛЕЙКЕРАН (LEUKERAN)

Регистрационный номер:

Торговое название: Лейкеран

Международное непатентованное название: Хлорамбуцил (Chlorambucil)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав препарата

Каждая таблетка содержит

Активное 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 оболочкой, на одной стороне которых выгравирована надпись "L", а на другой стороне "GX EG3"

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

Код АТХ: L01AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Хлорамбуцил относится к ароматическим производным азотистого иприта и действует как бифункциональный алкилирующий препарат. Алкилирование происходит посредством образования высокоактивных радикалов этиленимиума. Вероятно, происходит перекрестное связывание радикалов этиленимиума со спиралью ДНК и последующее нарушение процесса репликации ДНК.

Фармакокинетика

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные плазменные концентрации (492 ± 160 нг/мл) достигаются через 0.25 – 2 ч после приема. Период полувыведения составляет в среднем 1.3 ± 0.5 ч. Связь с белками плазмы – 99%.



После приема внутрь хлорамбуцила, меченого ^{14}C , максимальная радиоактивность плазмы отмечается через 40 – 70 мин. Хлорамбуцил выводится из плазмы крови в среднем через 1.5 ч.

Быстро и полностью метаболизируется в печени (метаболизм связан с S-окислением боковой цепи масляной кислоты) до фармакологически активного метаболита фенилуксусного иприта (бис-2-хлорэтил-2(4-аминофенил)-ацетиловой кислоты). Выводится почками – 15-60%. Период полувыведения составляет в среднем 1.8 ± 0.4 ч. Площадь под фармакокинетической кривой бис-2-хлорэтил-2(4-аминофенил)-ацетиловой кислоты приблизительно в 1.33 раза превышает площадь под фармакокинетической кривой хлорамбуцила, что подтверждает алкилирующую активность метаболита.

Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Проходит через плацентарный барьер.

Показания к применению

- Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
- злокачественные лимфомы (в т.ч. лимфосаркома)
- хронический лимфолейкоз
- макроглобулинемия Вальденстрема

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту данного препарата;
- беременность и период кормления грудью

С осторожностью (необходимо сопоставить риск и пользу) - угнетение функции костного мозга (выраженные лейкопения, тромбоцитопения и анемия); ветряная оспа (в настоящее время или недавно перенесенная), опоясывающий герпес, острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой и бактериальной природы, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, подагра (в анамнезе), нефроуролитиаз уратный, травма головы (в анамнезе), эпилепсия (в анамнезе), тяжелые заболевания печени и почек.

Способ применения и дозы

Лейкеран обычно является одним из компонентов комбинированной терапии, в связи с чем при выборе доз и режима введения препарата следует обращаться к специальной литературе. Лейкеран принимается внутрь. Таблетки не следует делить на части.

Болезнь Ходжкина

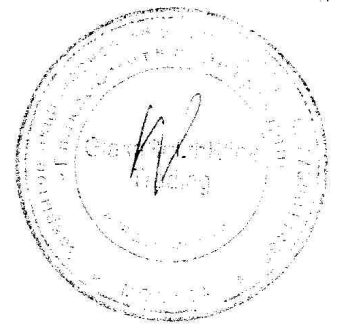
В виде монотерапии Лейкеран применяют обычно в дозе 0.2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 - 8 недель.

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.

Хронический лимфолейкоз

Начальная доза Лейкерана 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.



Макроглобулинемия Вальденстрема

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

Дети: Лейкеран можно применять для лечения болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом у детей, используя те же схемы, что и у взрослых.

При лимфоцитарной инфильтрации костного мозга или в случае гипоплазии костного мозга суточная доза Лейкерана не должна превышать 0.1 мг/кг массы тела.

Побочное действие

Определение частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), иногда (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), крайне редко ($< 1/10000$).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения (обратима, если прием препарата прекращен своевременно), тромбоцитопения, лимфопения, нейтропения, снижение содержания гемоглобина; крайне редко – необратимое угнетение функции костного мозга.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, изъязвления слизистой оболочки полости рта; редко – гепатотоксическое действие токсико-аллергического генеза (гепатонекроз или цирроз, холестаз, желтуха).

Со стороны дыхательной системы: крайне редко – интерстициальный фиброз легких (при длительном приеме хлорамбуцила), интерстициальная пневмония.

Аллергические реакции: иногда – кожная сыпь; редко – уртикарноподобная сыпь, ангионевротический отек; крайне редко – мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

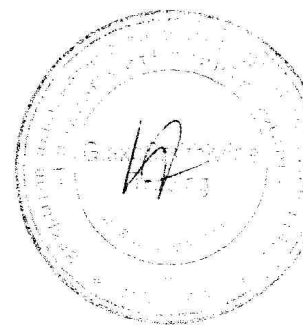
Со стороны нервной системы: часто – судороги у детей с нефротическим синдромом; редко – локальные и/или генерализованные судороги у детей и взрослых, получающих хлорамбуцил в терапевтических дозах ежедневно или курсы высокодозной пульс-терапии; крайне редко – неуверенность при ходьбе, тремор, мышечные подергивания, периферическая нейропатия, парезы, возбуждение, спутанность сознания, выраженная слабость, тревожность, галлюцинации.

Со стороны мочевыделительной системы: крайне редко – асептический цистит.

Прочие: лекарственная гипертермия, гиперурикемия или нефропатия, обусловленная повышенным образованием мочевой кислоты (результат быстрого распада клеток), нарушение менструального цикла, вторичная аменорея, азооспермия, вторичная малигнизация.

Передозировка

Симптомы: обратимая панцитопения, повышенная возбудимость, атаксия, повторные эпилептоидные припадки типа grand mal. Специфический антидот не известен. Лечебные мероприятия: немедленное промывание желудка, мониторинг и поддержание жизненно важных функций организма, тщательный контроль анализов крови и общие поддерживающие мероприятия, в том числе переливание крови или ее компонентов по показаниям. Диализ не эффективен.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими кроветворения, возможно усиление миелотоксичности.

При одновременном применении с противоподагрическими средствами требуется корректировка доз последних (хлорамбуцил может повышать концентрацию мочевой кислоты в крови).

Трициклические антидепрессанты, а так же галоперидол, мапротилин, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, тиоксантены могут снижать порог судорожной активности и повышать риск возникновения судорожных припадков.

Препараты, интенсивно связывающиеся с белками плазмы, повышают токсичность хлорамбуцила (конкуренция на уровне связи с белком).

С инактивированными вирусными вакцинами – снижение выработки антител в ответ на введение вакцины; с живыми вирусными вакцинами – интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител.

Особые указания

Лейкеран является цитотоксическим средством, которое следует применять только под контролем врача, имеющего опыт применения подобных препаратов.

При интактной наружной оболочке использование таблеток Лейкерана не представляет риска. При использовании таблеток Лейкерана следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов.

Поскольку Лейкеран может вызывать необратимое угнетение функции костного мозга, во время лечения необходимо систематически (не менее 2-3 раз в неделю) производить общий анализ крови с подсчетом форменных элементов периферической крови.

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

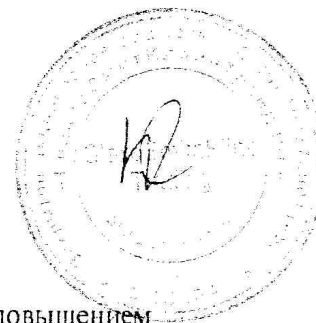
Пациентам, ранее лечившимся цитостатическими препаратами или подвергавшимся лучевой терапии, Лейкеран назначают не ранее, чем через 4 недели после окончания предыдущего лечения, при условии отсутствия выраженной лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

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

Больные с нарушениями выделительной функции почек должны находиться под тщательным наблюдением, т.к. у них может развиться более выраженная миелосупрессия, связанная с азотемией.

При повышении концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови рекомендуется применение средств, защелачивающих мочу. Развитие нефропатии можно предотвратить путем адекватного потребления жидкости или назначением аллопуринола при необходимости.

Больным с тяжелыми нарушениями функции печени следует назначать меньшие дозы.



Так как использование алкилирующих средств ассоциировано со значительным повышением частоты развития острого лейкоза, при назначении хлорамбуцила необходимо сопоставлять риск возникновения острого лейкоза с потенциальным терапевтическим эффектом данного препарата.

Пациентам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции.

Условия хранения

Список А. При температуре 2 – 8° С в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой по 2 мг. По 25 таблеток во флаконах темного стекла, запаянных мембраной и укупоренных навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия детьми. По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель.

ГлаксоВэллком ГмбХ и Ко., произведено Хойманн Фарма ГмбХ, Германия.

Адрес представительства: Москва, ул. Новочеремушкинская, 61

Тел. (095) 777-89-00, (095) 777-89-42

Факс. (095) 777-89-04

Директор ИДКЭЛС, профессор



В.В. Чельцов

Представитель фирмы

