

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛЕЙКЕРАН / LEUKERAN

Таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг

«Экселла ГмбХ», Германия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «20» июня 2011 г.

Старая редакция	Новая редакция																						
СОСТАВ Одна таблетка содержит: <i>Действующее вещество:</i> хлорамбуцил 2 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, кремний коллоидный безводный, кислота стеариновая, опадрай коричневый (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, железа оксид желтый, железа оксид красный).	СОСТАВ 1 таблетка препарата содержит: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Компоненты</th><th>Содержание (мг/таблетка)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Действующее вещество:</td><td></td></tr> <tr> <td>Хлорамбуцил</td><td>2,10</td></tr> <tr> <td>Вспомогательные вещества:</td><td></td></tr> <tr> <td>Лактоза безводная</td><td>67,65</td></tr> <tr> <td>Целлюлоза микрокристаллическая</td><td>29,00</td></tr> <tr> <td>Кремний коллоидный безводный</td><td>0,25</td></tr> <tr> <td>Кислота стеариновая</td><td>1,00</td></tr> <tr> <td>Опадрай® коричневый YS-1-16655-A</td><td>3,00</td></tr> <tr> <td>– Гипромеллоза</td><td>1,80</td></tr> <tr> <td>– Титана диоксид</td><td>0,21</td></tr> </tbody> </table>	Компоненты	Содержание (мг/таблетка)	Действующее вещество:		Хлорамбуцил	2,10	Вспомогательные вещества:		Лактоза безводная	67,65	Целлюлоза микрокристаллическая	29,00	Кремний коллоидный безводный	0,25	Кислота стеариновая	1,00	Опадрай® коричневый YS-1-16655-A	3,00	– Гипромеллоза	1,80	– Титана диоксид	0,21
Компоненты	Содержание (мг/таблетка)																						
Действующее вещество:																							
Хлорамбуцил	2,10																						
Вспомогательные вещества:																							
Лактоза безводная	67,65																						
Целлюлоза микрокристаллическая	29,00																						
Кремний коллоидный безводный	0,25																						
Кислота стеариновая	1,00																						
Опадрай® коричневый YS-1-16655-A	3,00																						
– Гипромеллоза	1,80																						
– Титана диоксид	0,21																						

Старая редакция	Новая редакция	
	– Макрогол (ПЭГ 400)	0,24
	– Железа оксида жёлтого	0,60
	– Железа оксида красного	0,16
	Примечания: 1. Данная лекарственная форма содержит 5 % избыток действующего вещества. 2. Вода и 96 % этанол в соотношении 50 : 50 (объём/объём), используемые в процессе производства на стадии нанесения пленочной оболочки, удаляются и в готовом продукте не содержатся.	
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <u>Фармакодинамика</u> 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.	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <u>Фармакодинамика</u> Хлорамбуцил относится к ароматическим производным азотистого иприта и действует как бифункциональный алкилирующий агент. Помимо влияния на репликацию ДНК, хлорамбуцил вызывает апоптоз клеток путем накопления цитозольного белка p53 с последующей активацией промотора апоптоза (Вак — Bcl2 ассоциированный X протеин). Цитотоксическое действие хлорамбуцила обусловлено как самим хлорамбуцилом, так и его основным метаболитом — ипритом фенилуксусной кислоты. <i>Механизм развития устойчивости</i> Показано, что устойчивость к азотистым ипритам формируется вследствие нарушений переноса этих веществ и их производных с помощью различных белков, обуславливающих множественную резистент-	

Старая редакция	Новая редакция
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 ки-	ность, 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 (BMP1 или ABCC1), но его конъюгаты с глутатионом являются субстратами белков BMP1 (ABCC1) и BMP2 (ABCC2). Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Хлорамбуцил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта посредством пассивной диффузии и в течение 15–30 минут после приема достигает системного кровотока. Биодоступность хлорамбуцила после однократного приема 10–200 мг внутрь составляет примерно от 70 до 100 %. Максимальные плазменные концентрации (492 ± 160 нг/мл) достигаются через 0,25–2 ч после приема. Индивидуальный разброс фармакокинетических показателей хлорамбуцила в плазме после приема препарата внутрь в дозах от 15 до 70 мг оказался относительно небольшим (двукратный разброс значений у отдельных пациентов и 2–4-кратный разброс показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») между пациентами), что согласуется с быстрым и прогнозируемым процессом всасывания хлорамбуцила.

Старая редакция	Новая редакция
слоты 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.	Всасывание хлорамбуцила снижается при приеме его после еды. Прием пищи повышает среднее время достижения максимальной концентрации $C_{\max}$ более чем на 100 %, снижает максимальную концентрацию в плазме более чем на 50 % и уменьшает среднюю $AUC_{(0-\infty)}$ примерно на 27 %. <i>Распределение</i> 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. <i>Метаболизм</i> Хлорамбуцил активно метаболизируется в печени путем монодихлорэтилирования и бета-окисления с образованием иприта фенолуксусной кислоты (ИФК) в качестве основного метаболита, обладающего алкилирующей активностью. Хлорамбуцил и ИФК <i>in vivo</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
	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 этих веществ, а остальная часть дозы выводится в основном в форме моно- и дигидроксипроизводных.
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. <i>Болезнь Ходжкина</i> В виде монотерапии Лейкеран применяют обычно в дозе 0.2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 - 8 недель. <i>Неходжкинские лимфомы</i> 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. <i>Хронический лимфолейкоз</i>	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Лейкеран обычно является одним из компонентов комбинированной терапии, в связи с чем при выборе доз и режима дозирования препарата следует обращаться к специальной литературе. Препарат принимается внутрь. Лейкеран следует принимать ежедневно за час до еды или через 3 часа после еды. Таблетки не следует делить на части. <i>Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)</i> В виде монотерапии для паллиативного лечения распространенной формы заболевания препарат Лейкеран применяют обычно в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4–8 недель. <i>Неходжкинские лимфомы</i> В виде монотерапии препарат 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 до-

Старая редакция	Новая редакция
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.	зе, или прерывистыми курсами.
<i>Макроглобулинемия Вальденстрема</i> 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.	<i>Хронический лимфолейкоз</i>
<i>Дети:</i> 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.	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.
	<i>Макроглобулинемия Вальденстрема</i>
	Препарат 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 неограниченного периода времени.
	Особые группы пациентов
	<i>Дети</i>
	Препарат Лейкеран можно применять для лечения лимфогранулематоза (болезнь 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 препарата Лейкеран не должна превышать 0,1 мг/кг массы тела.
	<i>Пациенты с нарушением функции почек</i>
	Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек.
	<i>Пациенты с нарушением функции печени</i>
	При нарушении функции печени необхо-

Старая редакция	Новая редакция
	димо тщательно наблюдать за развитием у пациентов токсических эффектов. Так как хлорамбуцил метаболизируется в основном в печени, при тяжелых нарушениях функции печени требуется снижение дозы препарата Лейкеран. Однако нет достаточных данных о применении препарата у данной группы пациентов, позволяющих предложить конкретные рекомендации по коррекции дозы.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими кроветворения, возможно усиление миелотоксичности. При одновременном применении с противовоспалительными средствами требуется корректировка доз последних (хлорамбуцил может повышать концентрацию мочевой кислоты в крови). Трициклические антидепрессанты, а также галоперидол, мапротилин, ингибиторы моноаминооксидазы, 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 вакци-	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение, возможно усиление миелотоксичности. При одновременном применении с противовоспалительными средствами требуется коррекция доз последних (хлорамбуцил может повышать концентрацию мочевой кислоты в крови). Трициклические антидепрессанты, а также галоперидол, мапротилин, ингибиторы моноаминооксидазы, производные фенотиазина или тиоксанта могут снижать порог судорожной готовности и повышать риск возникновения судорожных припадков. Препараты, интенсивно связывающиеся с белками плазмы, повышают токсичность хлорамбуцила (конкуренция на уровне связывания с белками плазмы). При применении с инактивированными вирусными вакцинами наблюдалось снижение

Старая редакция	Новая редакция
нами - 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.	выработки антител в ответ на введение вакцины. При применении с живыми вирусными вакцинами наблюдалась интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител. Аналоги пуриновых нуклеозидов (флударабин, пентостатин, кладрибин) повышали цитотоксичность хлорамбуцила в исследованиях in vitro, однако клиническое значение этих данных не определено.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Старкова Н.С.