

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

№ 045965/04-120517

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лейкеран

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг

Экселла ГмбХ, Германия

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «120517» 2017 г.

Старая редакция		Новая редакция	
Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой		Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой	
Состав 1 таблетка препарата содержит:		СОСТАВ	
Компоненты	Содержание (мг/таблетка)	Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой 2 мг содержит:	
Действующее вещество:		<i>Действующее вещество:</i> хлорамбуцил	
Хлорамбуцил	2,10	2,10 мг.	
Вспомогательные вещества:		<i>Вспомогательные вещества:</i> лактоза безводная – 67,65 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29,00 мг, кремний коллоидный безводный – 0,25 мг, кислота стеариновая – 1,00 мг, опадрай коричневый YS-1-16655-A – 3,00 мг (гипромеллоза – 1,80 мг, титана диоксид – 0,21 мг, макрогол (ПЭГ 400) – 0,24 мг, железа оксид жёлтый – 0,60 мг, железа оксид красный – 0,16 мг).	
Лактоза безводная	67,65		
Целлюлоза	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		
- 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.			

Старая редакция	Новая редакция
2. Вода и 96 % этанол в соотношении 50 : 50 (объём/объём), использующиеся в процессе производства на стадии нанесения пленочной оболочки, удаляются и в готовом продукте не содержатся.	
Описание Коричневые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, на одной стороне которых выгравирована надпись «L», а на другой «GX EX3».	ОПИСАНИЕ Коричневые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне которых выгравировано «L», а на другой «GX EX3».
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика 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 (Bax-Bcl2 ассоциированный X-протеин). Цитостатическое действие хлорамбуцила, обусловлено как самим хлорамбуцилом, так 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 резистентность, нарушений кинетики	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика 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 (Bax). Цитостатическое 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 резистентность, нарушений кинетики образования поперечных связей ДНК, вызываемых этими веществами,

Старая редакция	Новая редакция
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).	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	Фармакокинетика
<i>Всасывание</i>	<i>Всасывание</i>
Хлорамбуцил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта посредством пассивной диффузии и в течение 15-30 минут после приема пищи 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.	Хлорамбуцил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта посредством пассивной диффузии и в течение 15-30 минут после приема пищи 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 (двухкратный разброс значений у отдельных пациентов и 2-4 кратный разброс показателя АUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») между пациентами), что согласуется с быстрым и прогнозируемым процессом всасывания	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 АUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») между пациентами), что согласуется с быстрым и прогнозируемым процессом всасывания хлорамбуцила. Всасывание хлорамбуцила снижается при

Старая редакция	Новая редакция
хлорамбуцила. 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 фенилуксусной 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,	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 фенилуксусной 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

Старая редакция	Новая редакция
скорректированная по средней дозе ($C_{\max}$), составила 306 ± 73 нг/мл и определялась в течение от 1 до 3 часов. <i>Выведение</i> 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.	определялась в течение от 1 до 3 часов. <i>Выведение</i> 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.
Противопоказания - повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; - беременность и период кормления грудью.	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ - гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ; - беременность и период грудного вскармливания.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Лейкеран обычно является одним из компонентов комбинированной терапии, в связи с чем при выборе доз 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 паллеативного лечения распространенной формы заболевания препарат Лейкеран применяют	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. Препарат Лейкеран следует принимать внутрь, ежедневно на голодный желудок (за час до еды или через 3 часа после еды). <i>Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)</i>

Старая редакция	Новая редакция
обычно в дозе 0,1-0,2 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 0,2 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> 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.	<i>Взрослые</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. Лейкеран обычно является одним из компонентов комбинированной терапии, в связи с чем могут использоваться разные режимы. Хлорамбуцил используется в качестве альтернативы азотистому иприту с меньшей токсичностью, но сходными результатами терапии. <i>Дети</i> Лейкеран может применяться для лечения болезни Ходжкина у детей. Режим дозирования такой же, как и у взрослых пациентов. <i>Неходжкинские лимфомы</i> <i>Взрослые</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 дозе, или прерывистыми курсами. Хлорамбуцил применяется при лечении пациентов с прогрессирующей диффузной лимфоцитарной лимфомой, а также пациентов с рецидивом после лучевой терапии.

Старая редакция	Новая редакция
При лимфоцитарной инфильтрации костного мозга или в случае гипоплазии костного мозга суточная доза препарата Лейкеран не должна превышать 0,1 мг/кг массы тела. Пациенты с нарушением функции почек Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек. Пациенты с нарушением функции печени При нарушении функции печени необходимо 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 предположить конкретные рекомендации по коррекции дозы.	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. <i>Дети</i> Лейкеран может применяться для лечения неходжкинской лимфомы у детей. Режим дозирования такой же, как и у взрослых пациентов. <i>Хронический лимфолейкоз</i> <i>Взрослые</i> Лечение хлорамбуцилом обычно начинают после того, как у пациента появились симптомы заболевания, или при наличии признаков 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, размеры селезенки и

Старая редакция	Новая редакция
	лимфатических узлов нормализуются, и процентная доля лимфоцитов в костном мозге снижается до значения менее 20%. Пациентам с признаками недостаточности костного мозга сначала назначают лечение преднизолоном, и после появления признаков регенерации костного мозга начинают лечение хлорамбуцилом. При сравнении интермиттирующей высокодозной терапии с ежедневным приемом хлорамбуцила не наблюдалось значительной разницы в терапевтическом ответе или частоте побочных эффектов между двумя группами лечения. <i>Макроглобулинемия Вальденстрема</i> <i>Взрослые</i> Хлорамбуцил является одним из вариантов лечения при этом заболевании. Начальная доза составляет 6-12 мг/сутки ежедневно до возникновения лейкопении, в дальнейшем рекомендуется проводить поддерживающую терапию в дозе 2-8 мг/сутки ежедневно в течение неопределенного срока. Особые группы пациентов <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 необходимо тщательно наблюдать за развитием у пациентов токсических

Старая редакция	Новая редакция
	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 предположить конкретные рекомендации по коррекции дозы. Пациенты пожилого возраста Никаких целевых исследований относительно применения препарата пожилыми пациентами не проводилось. 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 Определение частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Со стороны системы кроветворения: очень часто лейкопения (обратима, если прием препарата прекращен своевременно), тромбоцитопения, лимфопения,	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Определение частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Старая редакция	Новая редакция		
нейтропения, снижение содержания гемоглобина, крайне редко – необратимое угнетение функции головного 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 - уртикароподобная 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 невропатия, парезы, возбуждение, спутанность сознания, выраженная слабость, тревожность, галлюцинации.	Система организма		Нежелательные побочные 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
			Анемия
	Очень редко		Необратимая недостаточность костного мозга
	Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, такие как крапивница и ангионевротический отек после первого или последующих приемов (см. «Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки»)
	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

Старая редакция	Новая редакция		
<i>Со стороны мочевыделительной системы:</i> крайне редко - асептический цистит. <i>Прочие:</i> лекарственная гипертермия, гиперурикемия или нефропатия, обусловленная повышенным образованием мочевой кислоты (результат быстрого распада клеток), нарушение менструального цикла, вторичная аменорея, азооспермия, вторичная малигнизация.			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, грудной клетки и средостения	Очень редко	Интерстициальный фиброз легких ³ , интерстициальная пневмония
	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 (см. «Нарушения со стороны иммунной системы»)
	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Асептический цистит

Старая редакция	Новая редакция		
	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.		
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение, возможно усиление миелотоксичности. При одновременном применении с противоподагрическими средствами	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Не рекомендуется прием препарата в период вакцинации живыми вакцинами (см. раздел «Особые указания»). Аналоги пириновых нуклеозидов (флударабин, пентостатин, кладрибин) повышали цитостатичность хлорамбуцила		

Старая редакция	Новая редакция
требуется коррекция доз последних (хлорамбуцил может повышать концентрацию мочевой кислоты в крови). Трициклические антидепрессанты, а также галоперидол, мапротилин, ингибиторы моноаминоксидазы, производные фенотиазина и тиоксантена 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 инаktivированными вирусными вакцинами наблюдалось снижение 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 пиримидиновых нуклеозидов (флударабин, пентостатин, кладрибин) повышали цитостатичность хлорамбуцила в исследованиях <i>in vitro</i>, однако клиническое значение этих данных не определено.	в исследованиях <i>ex vivo</i>, однако клиническое значение этих данных не определено.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Лейкеран является цитотоксическим средством, которое следует применять только под контролем врача, имеющего	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Вакцинация с использованием живой вакцины может вызвать инфекцию у пациента с ослабленным иммунитетом.

Старая редакция	Новая редакция
опыт применения подобных препаратов. При неповрежденной наружной оболочке соприкосновение таблеток Лейкерана с кожей безвредно. Деление таблеток запрещено. 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 1,5-2 месяца после окончания предыдущего лечения, при условии отсутствия	Поэтому вакцинация с использованием живых вакцин не рекомендуются. Пациентам, которым возможно предстоит аутотрансплантация стволовых клеток, не следует назначать длительное лечение хлорамбуцилом. <i>Безопасное обращение с таблетками хлорамбуцила</i> При использовании препарата Лейкеран следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов. При неповрежденной наружной оболочке соприкосновение таблеток препарата Лейкеран с кожей безвредно. Деление таблеток запрещено. <i>Наблюдение</i> Поскольку Лейкеран может вызывать необратимое угнетение функции костного мозга, во время лечения необходимо систематически проводить 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 препарата Лейкеран при первых признаках снижения количества нейтрофилов, однако следует помнить, что снижение количества нейтрофилов может продолжаться в течение 10 и более дней после приема

Старая редакция	Новая редакция
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	последней дозы. Лейкеран не следует назначать пациентам, недавно подвергшимся лучевой терапии, или получавшим лечение цитостатическими препаратами. 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. <i>Мутагенность и канцерогенность</i> Было показано, что хлорамбуцил может вызывать хроматидные или хромосомные повреждения у человека. Сообщалось о возникновении острых вторичных гемобластозов (включая лейкоз и миелодиспластический синдром), особенно после длительного лечения (см. раздел «Побочное действие»). При сравнении больных раком яичников, получавших и не получавших алкилирующие цитостатические препараты, было показано, что применение алкилирующих

Старая редакция	Новая редакция
данного препарата. Пациентам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции.	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. Пациентам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции.
	ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ Нет данных о влиянии препарата Лейкеран на способность управлять транспортными средствами и механизмами.
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.	ФОРМА ВЫПУСКА Таблетки, покрытые пленочной 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.
Адрес для предъявления претензий: 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.6/2, Бизнес-центр «Империя	Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного

