

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лейкеран, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: хлорамбуцил.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг хлорамбуцила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Коричневые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «GX EG3» на одной стороне и «L» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лейкеран показан для лечения следующих заболеваний:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лейкеран является активным цитотоксическим препаратом, который должен применяться только под контролем врачей, имеющих опыт в назначении подобных препаратов.

Режим дозирования

Следует обращаться к специальной литературе для получения полной информации при выборе режима дозирования препарата.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Взрослые

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.

Злокачественные лимфомы (в т.ч. лимфосаркома)

Взрослые

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.

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.

Хронический лимфолейкоз

Взрослые

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 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.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Взрослые

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

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.

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.

Дети

Препарат Лейкеран может применяться для лечения болезни Ходжкина у детей. Режим дозирования такой же, как и у взрослых пациентов.

Лейкеран может применяться для лечения неходжкинской лимфомы у детей. Режим дозирования такой же, как и у взрослых пациентов.

По показаниям хронический лимфолейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема препарат Лейкеран у детей не применяется.

Препарат Лейкеран не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 3 лет для данной лекарственной формы.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Препарат Лейкеран следует принимать внутрь, ежедневно на голодный желудок (за час до еды или через 3 часа после еды).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к хлорамбуцилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Беременность (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Лейкеран применяется с осторожностью (необходимо сопоставить риск и пользу): ветряная оспа (в настоящее время или недавно перенесенная); опоясывающий герпес; острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой и бактериальной природы; подагра (в анамнезе); нефроуролитиаз уратный; травма головы (в анамнезе); тяжелые заболевания печени и почек.

Препарат Лейкеран следует применять с осторожностью, под тщательным наблюдением врача, при наличии любых из нижеперечисленных заболеваний/состояний или факторов риска:

- 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.

Применение живой вакцины

Вакцинация с использованием живой вакцины не рекомендуется, так как может вызвать инфекцию у пациента с ослабленным иммунитетом. Поэтому вакцинация с использованием живых вакцин не рекомендуется.

Пересадка стволовых клеток

Пациентам, которым возможно предстоит аутотрансплантация стволовых клеток, не следует назначать длительное лечение хлорамбуцилом.

Наблюдение

Поскольку препарат Лейкеран может вызывать необратимое угнетение функции костного мозга, во время лечения необходимо регулярно проводить общий анализ крови с подсчетом форменных элементов периферической крови.

При применении в терапевтических дозах препарат 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 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.

Мутагенность и канцерогенность

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 4.8.).

При сравнении больных раком яичников, получавших и не получавших алкилирующие цитостатические препараты, было показано, что применение алкилирующих 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Иммунизация с использованием живых вакцин может послужить причиной развития инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. Не рекомендуется прием препарата в период вакцинации живыми вакцинами (см. раздел 4.4.).

Аналоги пириновых нуклеозидов (флударабин, пентостатин, кладрибин) повышали цитостатичность хлорамбуцила в исследованиях *ex vivo*, однако клиническое значение этих данных не определено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациентам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Применение препарата Лейкеран во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Применение препарата Лейкеран в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных о влиянии препарата Лейкеран на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Для определения частоты встречаемости нежелательных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Классы и системы органов	Частота	Нежелательные реакции
	Часто	Острые вторичные злокачественные заболевания системы крови (особенно лейкоз

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		и миелодиспластический синдром), особенно после длительного лечения
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения и подавление функции костного мозга ¹
	Часто	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 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Интерстициальный фиброз легких ³ , интерстициальная пневмония

Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и рвота, диарея и язвенный стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Гепатотоксичность, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Неизвестна	Аменорея, азооспермия
Общие нарушения 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

https://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Обратимая панцитопения, повышенная возбудимость, атаксия, повторные эпилептоидные припадки типа grand mal.

Лечение

Специфический антидот неизвестен.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA02

Механизм действия

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.

Механизм развития устойчивости

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, 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 (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.

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- ∞) примерно на 27 %.

Распределение

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.

Биотрансформация

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 *in vivo* 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.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Лактоза

Целлюлоза микрокристаллическая РН-102

Кремния диоксид коллоидный

Стеариновая кислота

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол / ПЭГ 400

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 25 таблеток во флакон темного стекла гидролитического класса III, запаянный мембраной и укупоренный навинчивающейся крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По 1 флакону в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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.

Следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами и их утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2

Тел.: (495) 969 20 51,

Факс: (495) 969 20 53

Электронная почта: ru-info@aspenpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лейкеран доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.