ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕЙКЕРАН™

(LEUKERAN™)

Склад:

діюча речовина: хлорамбуцил;

1 таблетка містить 2 мг хлорамбуцилу;

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

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

Код АТХ L01A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Механізм резистентності. Хлорамбуцил є ароматичним похідним азотистого іприту. Повідомлялося, що резистентність до азотистого іприту є наслідком змін у транспортуванні даних сполук та їхніх 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 глутатіоном 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.

Спостерігалося, що міжіндивідуальна варіабельність фармакокінетики хлорамбуцилу в плазмі крові була відносно невеликою після перорального застосування у дозі 15−70 мг відповідно до його швидкої передбачуваної абсорбції (діапазон значень AUC змінюється у 2 рази у межах внутрішньоіндивідуальної варіабельності та в 2−4 рази у межах міжіндивідуальної варіабельності).

Всмоктування хлорамбуцилу сповільнюється при застосуванні після їди. У дослідженні з участю 10 пацієнтів прийом їжі призводив до збільшення середнього часу 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 монодихлоретилювання та β-окиснення з формуванням основного метаболіту – фенілоцтового іприту (ФОІ), що має алкілуючу активність, згідно з даними, отриманими у дослідах на тваринах. Хлорамбуцил та ФОІ *in vivo* розкладаються з утворенням моногідрокси- та дигідроксипохідних. 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 незміненій 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 дигідроксипохідних.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Застосування лікарського засобу при лікуванні пацієнтів із доброякісними новоутвореннями.

Гіперчутливість до хлорамбуцилу або будь-якої з допоміжних речовин.

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

Особливі заходи безпеки.

З препаратом Лейкеран™, 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 Лейкеран™, таблетками, вкритими плівковою оболонкою, відсутній за умов цілісності оболонки таблетки. Лейкеран™, 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 *ex vivo*.

Під час клінічного застосування встановлено, що сумісне застосування аналогів пуринових нуклеозидів з алкілуючими 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 Лейкерану™ з огляду на можливість збільшення його токсичності.

Особливості застосування.

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

Не слід застосовувати хлорамбуцил протягом тривалого часу пацієнтам, у яких потенційно можлива аутологічна трансплантація стовбурових клітин.

Моніторинг

У зв'язку з тим, що Лейкеран™ 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 Лейкеран™ спричиняє супресію лімфоцитозу та більш помірний, хоча й прогресуючий вплив на нейтрофіли, тромбоцити та рівень гемоглобіну. Припинення прийому Лейкерану™ 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.

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

Лейкеран™ слід застосовувати з особливою обережністю 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 некролізу або синдрому Стівенса – Джонсона. Слід негайно припинити застосування Лейкерану™ пацієнтам, у яких розвинулися небажані реакції з боку шкіри.

Педіатричні пацієнти з нефротичним синдромом: ті, кому призначена пульс-терапія високими дозами, і ті, хто має епілептичні напади в анамнезі, — потребують особливо ретельного спостереження під час застосування Лейкерану™, оскільки у них підвищений ризик виникнення епілептичних нападів.

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

Ниркова недостатність

Хворі з ознаками порушення функції нирок повинні перебувати під ретельним наглядом, тому що у них може виникнути додаткова мієлосупресія, пов'язана з азотемією.

Печінкова недостатність

Метаболізм Лейкерану™ все ще недостатньо вивчений, тому хворим із 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 дослідах 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 та 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 алкілуючі препарати, та у хворих, які не отримували їх, доведено, що застосування алкілуючих препаратів, у т.ч. хлорамбуцилу, значно підвищує кількість випадків розвитку гострих лейкозів. Є повідомлення про розвиток гострих мієлолейкозів у невеликої кількості хворих, які отримували Лейкеран™ у вигляді тривалої ад'ювантної терапії при лікуванні раку молочної залози.

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

Фертильність

Лейкеран™ може спричиняти супресію функції яєчників, є повідомлення про виникнення аменореї після лікування препаратом. Задокументовано високий рівень стерильності у чоловіків при застосуванні препарату в препубертатному та 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. Спостерігалися різні ступені відновлення сперматогенезу у хворих із 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 та 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 із 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. Спостерігалися різні ступені відновлення сперматогенезу у хворих із 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.

Відсутня інформація щодо впливу хлорамбуцилу на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лейкеран™ 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 протягом та після застосування.

Дозування

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 підтримувальна терапія проводиться з призначенням зменшеної добової дози або інтермітуючими курсами лікування.

Лейкеран™ показаний для лікування хворих із пізніми стадіями дифузної лімфоцитарної лімфоми, а також хворих із рецидивами після променевої терапії.

При лікуванні хворих із пізньою стадією неходжкінської лімфоцитарної лімфоми немає суттєвої різниці в отриманому загальному 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 зазвичай після 2 років лікування кількість лейкоцитів у крові повертається до норми, перестають визначатися 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 спочатку лікуватися преднізолоном та до початку лікування Лейкераном™ потрібно отримати докази регенерації кісткового мозку.

Проводилося 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 одним із препаратів 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.

Особливі популяції пацієнтів

Порушення функції нирок

Для хлорамбуцилу характерне виведення з сечею дуже незначною мірою, тому ниркова екскреція не вважається важливим шляхом елімінації даного лікарського засобу. Коригування дози не вважається потрібним для пацієнтів із нирковою недостатністю. Однак спеціальні дослідження впливу ниркової недостатності на фармакокінетику хлорамбуцилу не

проводилися.

Порушення функції печінки

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

Педіатричні пацієнти

Лейкеран™ застосовують для лікування хвороби Ходжкіна та неходжкінських лімфом у педіатричних пацієнтів. 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 порушень.

Хоча клінічний досвід не виявив вікових відмінностей у відповіді на застосування препарату, слід ретельно титрувати дозування лікарського засобу для пацієнтів літнього віку, зазвичай розпочинаючи терапію з найнижчих показників діапазону дозування.

Метод застосування

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

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.

Лікування

З огляду на те, що антидоту немає, необхідно ретельно спостерігати за картиною крові та проводити загальну підтримувальну терапію з належними 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 Лейкерану™ з іншими препаратами і класифікується таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомо (не можна встановити за наявними даними).

Системи органів		Побічні реакції
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[1]
	Часто	Анемія
	Дуже рідко	Необоротна супресія кісткового мозку
Імунна система	Рідко	Реакції гіперчутливості, такі як кропив’янка та ангіоневротичний набряк після першого або повторного застосування
Нервова система	Часто	Судоми у педіатричних пацієнтів із нефротичним синдромом
	Рідко	Судоми[2] парціальні та/або генералізовані у педіатричних пацієнтів та дорослих, які отримували препарат у щоденних терапевтичних дозах або у вигляді пульс-терапії високими дозами хлорамбуцилу
	Дуже рідко	Рухові розлади, включаючи тремор, посмикування м’язів та міоклонію за відсутності судом, периферична нейропатія
Дихальна система, органи грудної клітки	Дуже рідко	Тяжкий інтерстиціальний легеневий фіброз[3], інтерстиціальна пневмонія
Шлунково-кишковий тракт	Часто	Шлунково-кишкові захворювання, наприклад нудота, блювання, діарея та поява виразок на слизовій оболонці рота
Гепатобіліарна система	Рідко	Гепатотоксичність, жовтяниця
Шкіра та підшкірні тканини	Нечасто	Висипання
	Рідко	Синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз[4]
Нирки та сечова система	Дуже рідко	Асептичний цистит
Репродуктивна система та молочні залози	Невідомо	Аменорея, азооспермія[5]
Загальні розлади	Рідко	Гарячка

[1] Незважаючи на високу частоту виникнення, супресія кісткового мозку звичайно є оборотною, якщо прийом Лейкерану™ своєчасно припиняється.

[2]Пацієнти із епілептичними нападами в анамнезі можуть бути особливо чутливими до препарату.

[3]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 Лейкерану™.

[4]Повідомлялося про висипання на шкірі, що може мати серйозні ускладнення, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

[5]Задокументовано високий рівень стерильності у чоловіків при застосуванні препарату в препубертатному та пубертатному періодах.

Постмаркетингові спостереження

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

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації препарату має велике значення. Це дає змогу здійснювати тривалий моніторинг користі/ризику застосування цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Екселла ГмбХ і Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Німеччина.