

Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне гравировка "L", на другой - "GX EG3".

1 таблетка содержит: хлорамбуцил 2 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная - 67.65 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 29 мг, кремний коллоидный безводный - 0.25 мг, стеариновая кислота - 1 мг, опадрай коричневый YS-1-16655-A - 3 мг (гипромеллоза - 1.8 мг, титана диоксид - 0.21 мг, макрогол (ПЭГ 400) - 0.24 мг, железа оксид желтый - 0.6 мг, железа оксид красный - 0.16 мг).

Фармакологическое действие

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 ЖКТ. C_{max} (492 ± 160 нг/мл) достигаются через 0.25 - 2 ч после приема. $T_{1/2}$ 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%. $T_{1/2}$ составляет в среднем 1.8 ± 0.4 ч. AUC бис-2-хлорэтил-2(4-аминофенил)-ацетиловой кислоты приблизительно в 1.33 раза превышает AUC хлорамбуцила, что подтверждает алкилирующую активность метаболита.

Не проникает через ГЭБ. Проходит через плацентарный барьер.

Показания препарата Лейкеран

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

Режим дозирования

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/сут в течение 4-8 недель.

Неходжкинские лимфомы

В виде монотерапии Лейкеран обычно применяют первоначально в дозе 0.1-0.2 мг/кг массы тела/сут 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/сут 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/сут.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Лейкеран является препаратом выбора. Начальная доза составляет 6-12 мг/сут 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 ($>1/10$), часто (от $>1/100$ до $<1/10$), иногда (от $>1/1000$ до $<1/100$) редко (от $>1/10000$ 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 - 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.

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.

Противопоказания к применению

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

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.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано: беременность, период кормления грудью.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью (необходимо сопоставить риск и пользу) тяжелые заболевания печени.

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью (необходимо сопоставить риск и пользу) - тяжелые заболевания почек.

Применение у детей

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

Особые указания

Лейкеран является цитотоксическим средством, которое следует применять только под контролем врача, имеющего 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 мес после окончания предыдущего лечения, при условии отсутствия выраженной лейкопении, тромбоцитопении и анемии.

Дети с нефритическим 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 развиваться 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.

Передозировка

Симптомы: обратимая панцитопения, повышенная возбудимость, атаксия, повторные эпилептоидные припадки типа grand mal. Специфический антидот не известен.

Лечение: 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.

Лекарственное взаимодействие

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.

Условия хранения препарата Лейкеран

Список А. Хранить при температуре 2-8°C в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.