

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лорамил

Регистрационный номер: ЛП-005286 от 28.12.2018

Торговое название: Лорамил

Международное непатентованное название: Хлорамбуцил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: хлорамбуцил 2,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 65,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29,00 мг, коповидон – 2,7 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,30 мг, кислота стеариновая – 1,00 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза Е15 – 1,80 мг, титана диоксид – 0,21 мг, макрогол 400 – 0,24 мг, краситель железа оксид желтый – 0,60 мг, краситель железа оксид красный – 0,16 мг.

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение

Код АТХ: L01AA02

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.

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 и АВСС1), но его конъюгаты с глутатионом являются субстратами белков БМР1(АВСС1) и БМР2(АВСС2).

Фармакокинетика

Всасывание

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 АUC (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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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.

Метаболизм

Хлорамбуцил активно метаболизируется в печени 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 дигидроксипроизводных. Кроме того, хлорамбуцил реагирует с глутатионом, в результате чего образуются моно- и диглутатионовые 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.

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 веществ, а остальная часть дозы выводится в основном в форме моно- и дигидроксипроизводных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ;
- беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Угнетение функции костного мозга (выраженная лейкопения, тромбоцитопения, 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), тяжелые заболевания печени и почек. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

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

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

Лимфомогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Взрослые

В виде монотерапии для паллиативного лечения распространенной формы заболевания препарат Лорамил применяют обычно в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки в течение 4-8 недель.

Лорамил 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.

Дети

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

Неходжкинские лимфомы

Взрослые

В виде монотерапии Лорамил 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.

Дети

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

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 Лорамил 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 Лорамил. 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 препарату пожилых пациентов. Как правило, лечение начинают с минимальной эффективной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), 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).

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
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 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
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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не рекомендуется прием препарата в период вакцинации живыми вакцинами (см. раздел «Особые указания»).

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

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

Безопасное обращение с таблетками хлорамбуцила

При использовании препарата Лорамил следует выполнять рекомендации по применению цитотоксических препаратов. При неповрежденной наружной оболочке соприкосновение таблеток препарата Лорамил с кожей безвредно. Деление таблеток запрещено.

Наблюдение

Поскольку Лорамил 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 Лорамил угнетает выработку лимфоцитов и в меньшей степени влияет на количество нейтрофилов и тромбоцитов, а также на уровень гемоглобина.

Нет необходимости прекращать прием препарата Лорамил 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.

Лорамил 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 Лорамил не должна превышать 0,1 мг/кг массы тела.

Дети с нефротическим синдромом, пациенты, получающие высокодозную пульс-терапию препаратом Лорамил, а также пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением врача в течение курса лечения препаратом Лорамил, поскольку у них может быть повышен риск развития судорог.

Мутагенность и канцерогенность

Было показано, что хлорамбуцил может вызывать хроматидные или хромасомные 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 цитотоксические препараты, было показано, что применение алкилирующих цитотоксических 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 Лорамил на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 25, 50, 75 или 100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

От 2 до 100 банок с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Акционерное общество «Фармасинтез-Норд», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н