

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛОМУСТИН МЕДАК**

**(LOMUSTINE MEDAC)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* ломустин;

1 капсула містить ломустину 40 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль пшеничний, тальк, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули номер 3, корпус і кришка блакитного кольору. Вміст капсули – білий або злегка жовтуватий порошок.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Похідні нітрозосечовини. Код АТХ L01A D02.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ломустин – алкілюючий препарат із групи нітрозосечовини. Ломустин та/або його метаболіти порушують функцію ДНК, РНК та пригнічують синтез ДНК.

Ломустин діє як алкілюючий агент, як інгібітор кількох етапів синтезу нуклеїнових кислот та як інгібітор репарації одноланцюгових розривів ДНК.

*Фармакокінетика.*

Препарат добре і швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові (0,5-2 нг/мл) досягається через 3 години після перорального застосування у дозі 30-100 мг/м<sup>2</sup>.

Хлоретильна група виводиться з плазми крові однофазово з періодом напіввиведення 72 годин. Виведення циклогексильної групи з плазми крові має 2 фази: період напіввиведення  $\alpha$  – 4 години та період напіввиведення  $\beta$  – 50 годин.

Після перорального введення ломустину, що був помічений радіоізотопною міткою, спостерігається його проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. У спинно-мозковій рідині радіоактивність становила від 15 % до 30 % радіоактивності, що виміряна у плазмі крові.

Ломустин медак швидко метаболізується, метаболіти виводяться переважно нирками. Ломустин не виявляється в сечі в активній формі.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Паліативна терапія, як доповнення до інших методів лікування, або ж у стандартних схемах комбінованої терапії з іншими відомими хіміотерапевтичними препаратами при таких станах:

- пухлини мозку (первинні та метастатичні);
- пухлини легень (особливо дрібноклітинна карцинома);
- хвороба Ходжкіна (резистентна до традиційної хіміотерапії);
- злоякісна меланома (з метастазами).

Також як засіб другої лінії для лікування неходжкінської лімфоми.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до препаратів нітрозосечовини;
- нечутливість пухлини до препаратів нітрозосечовини;
- тяжка форма депресії кісткового мозку;
- тяжка ниркова недостатність;
- целиакія або алергія на пшеницю;
- одночасне застосування вакцини проти жовтої лихоманки або інших живих вакцин пацієнтам з ослабленим імунітетом.

***Особливі заходи безпеки.*** Необхідно дотримуватися обережності при роботі з протипухлинними препаратами. Слід вживати необхідних заходів, щоб уникнути їх впливу. Для цього слід користуватися відповідними захисними засобами, наприклад, рукавичками, а також мити руки водою з милом після роботи з такими препаратами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії лікарських засобів не проводили.

Препарати, що спричиняють патологічні зміни крові, можуть посилювати лейкопенічну та тромбоцитопенічну дію ломустину.

При взаємодії з теофіліном або циметидином зростає токсична дія на кістковий мозок. Фенобарбітал зменшує протипухлинний ефект ломустину. Цитостатики та променева терапія можуть підсилювати лейкопенію і тромбоцитопенію, спричинені ломустином. Комбіноване застосування ломустину з амфотерицином В підвищує ризик нефротоксичної дії, зниження артеріального тиску та бронхоспазм.

Через те, що при лікуванні ломустином можливе пригнічення захисних функцій організму, послаблюється ефективність противірусних вакцинацій.

Існує підвищений ризик системного вакцинального захворювання при застосуванні вакцини проти жовтої лихоманки, що може призвести до летального наслідку. Живі вакцини протипоказані пацієнтам з ослабленим імунітетом.

Сумісне застосування протиепілептичних засобів і хіміотерапевтичних препаратів, включаючи Ломустин, окрім фармакокінетичних взаємодій між препаратами, може призводити до ускладнень захворювання.

*Якщо пацієнт приймає будь-які інші лікарські засоби або планує робити щеплення, слід обов'язково проконсультуватися з лікарем щодо можливості застосування препарату.*

### **Особливості застосування.**

Ломустин медак призначають лікарі-онкологи, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів.

Найбільш розповсюдженою і найтяжчою токсичною дією ломустину є пізнє пригнічення діяльності кісткового мозку, а саме – істотне зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів крові, внаслідок чого у хворих зі зниженим імунітетом виникають кровотечі і генералізовані інфекції.

Тому перед застосуванням першої дози препарату і далі часто (бажано щотижня протягом принаймні 6 тижнів після початку лікування) необхідно здійснювати аналіз формених елементів крові.

Режим дозування Ломустину медак встановлюється винятково лікарем і залежить від таких показників крові як рівень гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів.

Застосовуючи Ломустин медак, необхідно періодично перевіряти функціональний стан печінки, нирок та легень.

**Пацієнти повинні бути чітко проінформовані про те, що вони не повинні застосовувати вищі дози препарату Ломустин медак, ніж рекомендовано лікарем, і що доза препарату приймається перорально одноразово (або може бути розподілена на три дні) і не буде повторюватися протягом щонайменше 6 тижнів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).**

Мієлотоксичність ломустину носить кумулятивний характер і тому коригування дози слід здійснювати на основі мінімальних рівнів формених елементів крові після прийому попередньої дози (див схему коригування доз).

Необхідно дотримуватись обережності при призначенні ломустину пацієнтам зі зниженим рівнем тромбоцитів, лейкоцитів і еритроцитів у периферичній крові.

Припустимо легенева токсичність, спричинена дією ломустину, є дозозалежною. Окрім дослідження функції легень перед початком лікування необхідно проводити повторні дослідження у процесі лікування. До групи підвищеного ризику належать хворі з початковими показниками прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (FVC) або дифузійної спроможності легень по CO (DL<sub>co</sub>) нижче 70 %.

Оскільки ломустин може впливати на функцію печінки, рекомендується періодично здійснювати контроль печінкових проб.

Також слід періодично проводити дослідження функції нирок.

Повідомлялося, що тривале застосування нітрозосечовини, можливо, пов'язано з розвитком вторинних злоякісних пухлин.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Ломустин медак протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю.

#### ***Вагітність***

Безпека застосування препарату у період вагітності не встановлена. Тому при застосуванні препарату у період вагітності або якщо вагітність настала під час прийому ломустину, хвору слід попередити відносно потенційного ризику для плода. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати запобігати вагітності під час прийому ломустину.

#### ***Лактація***

Імовірно, що ломустин, завдяки своїй ліпофільній природі, буде проникати в грудне молоко. Оскільки існує потенційний ризик для немовляти, слід прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії ломустином, враховуючи переваги грудного вигодовування для дитини і користь терапії для матері.

#### ***Фертильність***

Ломустин може чинити мутагенну дію. Тому чоловікам, які отримували Ломустин, не рекомендується ставати батьками під час лікування і протягом 6 місяців після нього. Рекомендується також проконсультуватися з приводу збереження сперми до початку лікування, оскільки терапія ломустином може спричинити незворотне безпліддя.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Дослідження щодо впливу ломустину на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводили.

Враховуючи, що у хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції, на час прийому препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовувати перорально.

Рекомендована разова доза для пацієнтів з нормально функціонуючим кістковим мозком, які приймають Ломустин медак у якості єдиного хіміотерапевтичного засобу, становить 120-130 мг/м<sup>2</sup> кожні 6 або 8 тижнів (можна розподілити дозу на 3 дні, 40 мг/м<sup>2</sup>/добу).

Потрібне зменшення дозування у випадку, якщо:

- Ломустин медак застосовується разом з іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію кісткового мозку;
- рівень лейкоцитів у крові нижче  $3 \times 10^9/\text{л}$  або тромбоцитів нижче  $75 \times 10^9/\text{л}$ .

При прийомі препарату Ломустин медак пригнічення функції кісткового мозку є більш тривалим, ніж після впливу азотистого іприту, а відновлення вмісту білих кров'яних тіл і тромбоцитів може відбуватися протягом 6 тижнів і більше.

Повторно Ломустин медак не можна призначати, поки вміст формених елементів у циркулюючій крові не відновиться до прийнятних значень (тромбоцити  $100 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцити  $4 \times 10^9/\text{л}$ ). Вміст формених елементів у крові слід перевіряти щотижня. До закінчення 6-тижневого терміну наступну дозу не призначати.

Наступні дози слід підбирати залежно від відповіді системи кровотворення пацієнта на попередню дозу. Як орієнтир при доборі доз можна використовувати таку схему:

| Мінімум після попередньої дози |                                | Необхідна доза      |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Лейкоцити                      | Тромбоцити                     | (% від попередньої) |
| $> 4 \times 10^9/\text{л}$     | $> 100 \times 10^9/\text{л}$   | 100 %               |
| $3-3,9 \times 10^9/\text{л}$   | $75-99,9 \times 10^9/\text{л}$ | 100 %               |
| $2-2,9 \times 10^9/\text{л}$   | $25-74,9 \times 10^9/\text{л}$ | 70 %                |
| $< 2 \times 10^9/\text{л}$     | $< 25 \times 10^9/\text{л}$    | 50 %                |

Лікування Ломустином медак проводити доти, поки він має терапевтичний ефект. У разі відсутності ефекту після 1 або 2 курсів лікування ефективність подальшого застосування препарату малоімовірна. Препарат не слід призначати частіше, ніж 1 раз на 6 тижнів.

### **Діти.**

Лікування Ломустином медак онкологічних захворювань (крім пухлин мозку) має проводитися лише у спеціалізованих центрах та у виняткових ситуаціях. Доза для дітей, як і для дорослих, залежить від площі поверхні тіла (120-130 мг/м<sup>2</sup> кожні 6-8 тижнів) і коригується за тими самими критеріями.

### **Передозування.**

Повідомлялося про випадкове передозування ломустином, у тому числі з летальним наслідком. При передозуванні слід очікувати таких побічних ефектів – мієлотоксичність, токсичний вплив на систему кровотворення, абдомінальний біль, діарея, нудота, блювання, анорексія, загальмованість, запаморочення, порушення функції печінки, кашель, утрудненне дихання, порушення з боку шлунково-кишкового тракту та неврологічні розлади.

У випадках передозування рекомендується застосовувати промивання шлунка.

Спеціального антидоту при передозуванні ломустину немає. Слід застосовувати симптоматичну або підтримуючу терапію. За клінічними показниками потрібно проводити компенсування втрати формених елементів крові.

### **Побічні реакції.**

| <b>Орган та системи</b>                                                  | <b>Частота</b>         | <b>MedDRA термін</b>                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені кісти (у т.ч. поліпи) | Невідомо               | Гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром                      |
| З боку системи крові                                                     | Дуже часто<br>Невідомо | Лейкопенія, тромбоцитопенія<br>Відмова кісткового мозку, анемія |
| З боку нервової системи                                                  | Невідомо               | Порушення координації, дезорієнтація, млявість, дизартрія       |
| З боку дихальної системи                                                 | Невідомо               | Легеневий фіброз, інфільтрація легенів                          |
| З боку шлунково-кишкового тракту                                         | Невідомо               | Нудота, блювання, стоматит                                      |
| З боку гепатобіліарної системи                                           | Невідомо               | Збільшення трансамінази, збільшення білірубину в крові          |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини                                    | Невідомо               | Алопеція                                                        |
| З боку нирок і сечовивідних шляхів                                       | Невідомо               | Ниркова недостатність, азотемія, атрофія нирок ураження нирок   |
| Лабораторні дослідження                                                  | Невідомо               | Збільшення лужної фосфатази у крові                             |

*Токсичний вплив на систему кровотворення.* Основна і найтяжча токсичність ломустину пов'язана з пізнім пригніченням кісткового мозку. Зазвичай вона розвивається через 4-6 тижнів після застосування препарату, залежить від дози і зберігається на рівні 80000-100000/мм<sup>3</sup>. Приблизно через 5-6 тижнів розвивається лейкопенія (4000-5000/мм<sup>3</sup>), що триває 1-2 тижні. Зазвичай тромбоцитопенія тяжча за лейкопенію, однак обмеження дози препарату зумовлюється обома видами токсичності.

Гематологічна токсичність може мати кумулятивний характер і призводити до постійного

зниження вмісту лейкоцитів та тромбоцитів по мірі прийому препарату. Приблизно у 65 % хворих, які отримували 130 мг/м<sup>2</sup> препарату, кількість лейкоцитів у крові становила менше 5·10<sup>9</sup>/л, а у 36 % хворих – менше 3·10<sup>9</sup>/л. Зазвичай тромбоцитопенія була більш тяжкою, ніж лейкопенія. Однак обидва види токсичності зумовлюють обмеження дози препарату.

Випадки гострої лейкемії і дисплазії кісткового мозку були зареєстровані у пацієнтів після тривалої терапії нітрозосечовиною.

Зареєстровані також випадки анемії, але вони відзначалися рідше і були менш тяжкими, ніж тромбоцитопенія або лейкопенія.

Може спостерігатися кумулятивна мієлосупресія.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Через 4-6 годин після застосування препарату іноді спостерігаються нудота і блювання, що звичай тривають менше 24-48 годин, після чого протягом двох або трьох днів зберігається анорексія. Ці прояви можливо зменшити у тому випадку, коли дозу, розраховану на 6 тижнів, розподілити на 3 частини, котрі пацієнтові слід приймати у перші 3 дні кожного 6-тижневого циклу. Частота і тривалість цих побічних ефектів можуть знижуватися завдяки призначенню протиблювальних препаратів (метоклопрамід або хлорпромазин) перед введенням Ломустину медак, а також застосуванню його натщесерце. Повідомлялося також про випадки стоматиту.

*Токсичний вплив на печінку.* Повідомлялося про оборотну токсичну дію на печінку, що проявлялась у підвищенні рівня трансаміназ, лужної фосфатази і білірубіну серед невеликого відсотка хворих, які одержували ломустин. У деяких випадках може спостерігатися холестатична жовтяниця. У поодиноких випадках у пацієнтів виникають стоматит та діарея.

*З боку нервової системи.* При комбінованій терапії із застосуванням інших протипухлинних засобів та опромінення рідко може спостерігатися легка ступінь таких неврологічних симптомів як апатія, порушення координації, втрата орієнтації, загальмованість, дизартрія, сплутаність свідомості та заїкання.

*Токсичний вплив на легені.* Рідко повідомлялося про інтерстиціальну пневмонію, фіброз легені, легеневу інфільтрацію.

*Токсичний вплив на нирки.* У пацієнтів, які одержали високі повторні дози препарату в умовах тривалого лікування Ломустином медак та іншими близькими за дією препаратами нітрозосечовини, порушувалася функція нирок, що виражалися у зменшенні розмірів нирки, прогресуючій азотемії та нирковій недостатності. Тому рекомендується не перевищувати максимальну загальну кумулятивну дозу ломустину (1000 мг/м<sup>2</sup>).

Повідомлялося також про ушкодження нирок у хворих, які отримували менші загальні дози препарату.

*Інші токсичні ефекти.* Рідко спостерігається алопеція. При застосуванні Ломустину в комплексі з променевою терапією у поодиноких випадках були зафіксовані атрофія зорового нерва, порушення зору, сліпота.

*Канцерогенез, мутагенез, порушення репродуктивної функції.* Лікування препаратами нітрозосечовини пов'язане з ризиком канцерогенної дії.

Ломустин може спричиняти незворотне безпліддя у чоловіків.

Звітування про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливе. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через державні системи звітності.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальному контейнері при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла, вологості та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 20 капсул у пластиковому контейнері, вміщеному у картонну коробку.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.