

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОМУСТИН, 40 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ломустин

Каждая капсула содержит 40 мг ломустина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 2 непрозрачные с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул – белый с желтоватым оттенком цвета порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ломустин применяется в монотерапии и в комбинированной терапии (в том числе в комбинации с лучевой терапией и хирургическим лечением) следующих заболеваний:

- первичные и метастатические опухоли мозга;
- рак легкого (особенно мелкоклеточный);
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) резистентный к стандартной химиотерапии;
- злокачественная метастатическая меланома.

Ломустин может также применяться в терапии множественной миеломы, рака желудка и кишечника, рака почки.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза ломустина у взрослых с нормальной функцией костного мозга составляет 120-130 мг/м² при однократном приеме внутрь каждые 6-8 недель. Данную

разовую дозу можно разделить на три приема в течение трех последовательных дней.

У пациентов со сниженной функцией костного мозга разовую дозу можно снизить до 100 мг/м² при сохранении шестинедельного интервала между приемами.

Кумулятивная миелосупрессия может потребовать более продолжительного интервала между приемом препарата.

Перед каждым очередным приемом ломустина следует проводить общий анализ крови и при необходимости корректировать дозу препарата.

Дозу необходимо уменьшить в случае, если:

- препарат применяется в составе схемы терапии, в которую входят другие препараты с миелосупрессивными свойствами;
- при лейкопении ниже 3000/мкл или тромбоцитопении ниже 75000/мкл.

В случае комбинированной терапии препарат применяют в дозе 70-100 мг/м².

При применении ломустина подавление функции костного мозга является более продолжительным, чем после воздействия соединений трихлортриэтиламина, восстановление содержания лейкоцитов и тромбоцитов может происходить в течение 6 недель и более.

Повторные курсы не следует назначать при количестве тромбоцитов менее 100000/мкл и лейкоцитов менее 4000/мкл.

Дальнейшие дозы препарата должны подбираться в зависимости от гематологического ответа пациента на предыдущую дозу. При подборе доз можно ориентироваться на следующую схему:

Минимальные показатели после приема предыдущей дозы		Рекомендуемая следующая доза (% от предыдущей дозы)
Лейкоциты/мкл	Тромбоциты/мкл	
3000 – 4000	75 000 – 100 000	100 %
2000 – 2999	25 000 – 74 999	70 %
менее 2000	менее 25 000	50 %

Дети

Применение препарата для лечения детей с онкологическими заболеваниями должно проводиться только в специализированных центрах и только после соотношения ожидаемой пользы лечения к потенциальному риску.

Режим дозирования у детей соответствует режиму дозирования у взрослых.

Способ применения

Ломустин следует принимать внутрь вечером, перед сном или через 3 часа после приема пищи.

В профилактических целях рекомендуется применение совместно с ломустином антиэметиков.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ломустину, другим производным нитрозомочевины, в том числе в анамнезе, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ранее выявление резистентность опухоли к производным нитрозомочевины;
- выраженное подавление функции костного мозга;
- тяжелая почечная недостаточность;
- совместное применение с вакциной желтой лихорадки или другими живыми вакцинами у пациентов со сниженным иммунным статусом;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов с миелосупрессией и пониженной концентрацией тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов в крови;
- ветряная оспа (в т.ч. недавно перенесенная или после контакта с заболевшими);
- опоясывающий герпес и другие острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы;
- кахексия;
- интоксикации;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- дыхательная недостаточность;
- лечение цитостатиками и лучевая терапия в анамнезе;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу).

Особые указания

Лечение Ломустином должен проводить врач-онколог, имеющий опыт проведения

противоопухолевой терапии.

Пациентов необходимо обязательно проинформировать о том, что разовую дозу препарата следует принимать внутрь один раз в 6 недель, в течение которых нельзя принимать повторные дозы, а также о недопустимости приема препарата в дозах, превышающих назначенные врачом.

Наиболее распространенный и тяжелый токсический эффект ломустина – отсроченное подавление функции костного мозга, проявляющееся в первую очередь тромбоцитопенией и лейкопенией, которые могут привести к развитию кровотечений и инфекций у ослабленных пациентов. Поэтому до начала приема препарата и в течение всего курса лечения (раз в неделю как минимум в течение 6 недель после приема препарата) необходимо проводить развернутый клинический анализ крови.

При назначении терапии ломустином и определении дозы следует руководствоваться главным образом значениями концентрации гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в сыворотке крови.

Миелосупрессия, вызываемая ломустином, является кумулятивной, поэтому очередную дозу следует подбирать с учетом минимального значения концентрации форменных элементов крови, наблюдавшегося после последнего приема препарата.

Применение ломустина потенциально может привести к нарушению функции печени, почек. Необходимо периодически контролировать функцию печени и почек.

Легочная токсичность ломустина носит дозозависимый характер. До начала и в процессе лечения необходимо регулярно контролировать функцию легких. Пациенты со сниженными менее 70 % исходными значениями форсированной жизненной емкости легких, а также диффузной способности легких по поглощению оксида углерода (DLco), входят в группу особого риска.

Сообщалось о возможности взаимосвязи развития вторичных злокачественных новообразований с длительным применением препаратов нитрозомочевины.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Миелотоксичность ломустина может усиливаться при его совместном использовании с теофиллином или циметидином, являющимся анатагонистом H₂-рецепторов. Для ломустина характерна перекрестная резистентность с другими производными нитрозомочевины, которая не наблюдается в отношении других алкилирующих средств.

Фенобарбитал, активирующий микросомальные ферменты печени, может усиливать метаболизм ломустина и ускорять его выведение из организма, поэтому применение

фенобарбитала перед ломустином может снизить противоопухолевую активность последнего.

Применение вакцины против желтой лихорадки повышает риск системных поствакцинальных осложнений, в том числе с летальным исходом. Пациентам, проходящим иммуносупрессивную терапию, противопоказано применение живых вакцин. Совместное применение противоэпилептических и химиотерапевтических препаратов, включая ломустин, может вызвать осложнения, вызванные фармакокинетическим взаимодействием между препаратами.

Одновременное применение ломустина с другими цитостатическими препаратами и радиотерапией может усиливать миелотоксичность ломустина.

Ломустин при совместном применении с амфотерицином В может усиливать токсичность последнего.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан при беременности.

В доклинических исследованиях ломустин проявлял эмбриотоксическое и тератогенное действие. Пациентки, применяющие препарат, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода в случае, если беременность наступает во время лечения препаратом Ломустин. Женщинам детородного возраста необходимо избегать наступления беременности. В случае наступления беременности на фоне приема препарата Ломустин пациентке следует проинформировать своего врача.

Лактация

Так как ломустин обладает липофильными свойствами, есть основания полагать, что он проникает в грудное молоко. Учитывая риск негативного воздействия на ребенка, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения для матери и потенциальный риск для ребенка и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения ломустином.

Фертильность

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения и, как минимум, в течение 6 месяцев после его окончания необходимо применять надежные методы контрацепции.

Пациенты мужского пола должны быть проинформированы и риске необратимого наступления бесплодия в результате лечения ломустином.

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

Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы ввиду риска развития тошноты и рвоты. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникающими при приеме ломустина, являются угнетение костномозгового кроветворения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, тошнота, рвота и анорексия.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: 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).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна: сообщалось о развитии острого лейкоза и дисплазии костного мозга у пациентов, в течение длительного времени получавших препараты нитрозомочевины.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто: угнетение костномозгового кроветворения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Нарушения со стороны нервной системы: редко: нарушение координации, спутанность сознания, сонливость, апатия, расстройство артикуляции речи, заикание (сообщалось о развитии этих симптомов при проведении комбинированной терапии с применением других противоопухолевых средств и лучевой терапии).

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко: поражение зрительных нервов (при сочетании с лучевой терапией опухолей головного мозга), необратимая потеря зрения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко: интерстициальная пневмония, инфильтративные процессы, фиброз легких.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто: тошнота, рвота, анорексия; редко: диарея, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: нарушение функции печени (в большинстве случаев легкой степени выраженности); редко: холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна: почечная недостаточность, прогрессирующая азотемия, уменьшение размеров (атрофия) почек.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна: повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы), повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Основным нежелательным побочным эффектом ломустина является отсроченная или пролонгированная миелотоксичность, которая обычно проявляется через 4-6 недель после приема препарата и носит дозозависимый характер. Тромбоцитопения наблюдается приблизительно через 4 недели после приема дозы ломустина и обычно сохраняется на уровне 80000 – 100000/мкл в течение 1-2 недель. Через 5-6 недель появляется лейкопения (около 4000-5000/мкл), которая сохраняется в течение одной или двух недель. Реже наблюдается анемия, однако, по сравнению с тромбоцитопенией и лейкопенией, она наблюдается реже и протекает в менее тяжелой форме.

Гематологическая токсичность может иметь кумулятивный характер, причем после приема повторных доз может отмечаться более выраженное подавление функции костного мозга. Приблизительно у 65 % пациентов, получающих препарат в дозе 130 мг/м², концентрация лейкоцитов снижалась до уровней менее 5000/мкл. У 36 % пациентов этот показатель составил менее 3000/мкл. Как правило, тромбоцитопения носит более тяжелый характер, чем лейкопения; однако, оба вида токсичности могут оказаться дозолимитирующими.

Тошнота и рвота обычно проявляются через 4-6 ч после введения полной разовой дозы ломустина и продолжаются 24-48 ч, анорексия обычно продолжается в течение 2-3 дней. Выраженность этих побочных явлений может быть уменьшена путем деления разовой дозы, рассчитанной на 6 недель, на три приема в первые три дня каждого 6-недельного цикла. Обычно препарат хорошо переносится, если его применение сопровождается профилактическим приемом противорвотных средств (например, метоклопрамида или хлорпромазина).

В единичных случаях после продолжительного лечения ломустином и другими препаратами нитрозомочевины при достижении высокой кумулятивной дозы наблюдались почечная недостаточность, прогрессирующая азотемия, уменьшение размеров (атрофия)

почек. В связи с этим рекомендуется не превышать максимальную общую кумулятивную дозу ломустина 1000 мг/м². Однако, необходимо учитывать, что поражение почек возможно также у пациентов, получивших более низкие кумулятивные дозы препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о случаях передозировки ломустином, включая смертельные исходы. Возможные симптомы при передозировке: миелотоксичность, гематологическая токсичность, боль в абдоминальной области, тошнота, рвота, диарея, анорексия, сонливость, головокружение, нарушение функции печени, кашель, одышка.

Лечение

Антидот не известен. При передозировке следует немедленно провести промывание желудка. Лечение симптоматическое. При наличии клинических показаний следует предпринять меры для восполнения потери форменных элементов крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; производные нитрозомочевины.

Код АТХ: L01AD02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ломустин – противоопухолевый препарат алкилирующего действия из группы нитрозомочевины. Механизм действия заключается в алкилировании ДНК и РНК, а также ингибировании отдельных этапов синтеза нуклеиновых кислот и репарации отдельных разрывов цепи ДНК. Ингибирование синтеза ДНК обусловлено карбамоилированием ДНК-полимеразы и других ферментов репарации ДНК и повреждением ДНК-матрицы. Препарат может также тормозить ключевые ферментативные процессы путем изменения структуры и функции многих белков и ферментов. Ломустин действует в поздней фазе G1 и ранней S-фазе клеточного цикла. Наиболее высокая чувствительность к ломустину у клеток в стационарной фазе роста (фактор, определяющий активность при солидных опухолях с низким пролиферативным пулом).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови (0,5-2 нг/мл) достигаются в среднем через 3 часа после перорального приема дозы препарата 30-100 мг/м².

Распределение

Связь с белками плазмы – 50 %. Проникает через гематоэнцефалический барьер. После перорального введения ломустина, меченого радиоизотопной меткой, радиоактивность в спинномозговой жидкости составляет от 15 до 30 % радиоактивности, измеренной в плазме.

Биотрансформация

Быстро метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (оксиметилдiazония и изоцианата). Оксиметилдiazоний ионизируется и превращается в ион метилдiazония, который трансформируется в более устойчивую таутомерную форму (дiazометан), либо распадается на метилкарбониевый ион и азот.

Элиминация

Хлорэтильная группа выводится из плазмы однофазно с периодом полувыведения 72 часа. Выведение циклогексильной группы является двухфазным с периодом полувыведения $T_{1/2\alpha} = 4$ часа и $T_{1/2\beta} = 50$ часов. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 5 % – через кишечник. Активная форма ломустина в моче не обнаруживается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

лактозы моногидрат (сахар молочный)

крахмал кукурузный

тальк

магния стеарат

Состав капсулы

состав крышечки: титана диоксид (E171), желатин

состав корпуса: титана диоксид (E171), желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 или 50 капсул помещают в банки полиэтиленовые (ПЭВП) с винтовой горловиной для лекарственных средств, закрытые крышками полиэтиленовыми (ПЭВП), с встроенным осушителем и контролем первого вскрытия.

Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

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

При обращении с ломустином, как и с любыми другими противоопухолевыми препаратами, необходимо соблюдать осторожность. Не вскрывать капсулы. Следует избегать контакта содержимого капсул с кожей и слизистыми оболочками. При контакте с порошком препарата необходимо использовать специально выделенные для этого материалы,

пользоваться перчатками, после контакта следует утилизировать использованные материалы и вымыть руки водой с мылом.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

Юридический адрес: 1123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16.

Телефон: +7 (495) 648-26-87

Эл. почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Нанолек»

Юридический адрес: 123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16.

Телефон: +7 (495) 648-26-87

Эл. почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 05.02.2020г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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