

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ломустин медак, 40 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ломустин.

Каждая капсула содержит 40 мг ломустина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, крахмал пшеничный (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом и крышечкой голубого цвета. Содержимое капсулы – порошок от белого до светло-желтого цвета, возможно наличие вкраплений желтого цвета.

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 медак 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 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	75000 – 100000	100%
2000 – 2999	25000 – 74999	70%
менее 2000	менее 25000	50%

Дети

Режим дозирования у детей соответствует режиму дозирования у взрослых.

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

Способ применения

Ломустин следует принимать внутрь вечером, перед сном или через 3 часа после приема пищи. Капсулы предназначены для приема внутрь целиком, без предварительного вскрытия. 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 выявленная резистентность опухоли к другим производным нитрозомочевины;
- Выраженное подавление функции костного мозга;
- Тяжелая почечная недостаточность;
- Аллергия на пшеницу;
- 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

Лечение ломустином должен проводить врач-онколог, имеющий опыт проведения противоопухолевой терапии.

До начала приема препарата и регулярно в течение всего курса лечения (предпочтительно раз в неделю как минимум в течение 6 недель после приема препарата) необходимо проводить клинический анализ крови (см. раздел 4.8).

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 тяжелых инфекций у ослабленных пациентов.

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

При назначении в рекомендуемой дозе интервал между курсами ломустина должен составлять не менее 6 недель.

Пациентов необходимо обязательно проинформировать о том, что разовую дозу препарата следует принимать внутрь однократно или разделить на три приема в течение трех последовательных дней с интервалом не менее 6 недель, в течение которого нельзя принимать повторные дозы, а также о недопустимости приема препарата в дозах, превышающих назначенные врачом.

Миелосупрессия, вызываемая ломустином, является кумулятивной, поэтому очередную дозу следует подбирать с учетом минимального значения концентрации форменных элементов крови, наблюдавшегося после последнего приема препарата (см. таблицу коррекции дозы в разделе 4.2).

Легочная токсичность ломустина носит дозозависимый характер (см. раздел 4.8). До начала и в процессе лечения необходимо проводить исходное обследование и регулярно контролировать функцию легких. Пациенты со сниженными менее 70% исходными значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также диффузионной способности легких по поглощению оксида углерода (DLco), входят в группу особого риска.

Применение ломустина может привести к нарушению функции печени, что требует периодического контроля показателей функции печени (см. раздел 4.8). Необходимо также регулярно оценивать функцию почек. Максимальная кумулятивная доза не должна превышать 1000 мг/м² (см. раздел 4.8).

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

Пациентам рекомендуется отказаться от иммунизации живыми вакцинами в течение как минимум 3 месяцев после окончания лечения ломустином.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, полный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Пшеничный крахмал

Ломустин медак содержит следовые количества глютена, источником которого является пшеничный крахмал. Препарат отвечает критериям «отсутствия глютена», риск осложнений у пациентов с целиакией исключительно мал. Содержание глютена в капсуле не превышает 4 мкг. Не применять у пациентов с аллергией на пшеницу.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Миелотоксичность ломустина может усиливаться при его совместном использовании с теофиллином или циметидином, являющимся антагонистом H₂-рецепторов.

Совместное применение противосудорожных и химиотерапевтических препаратов, включая ломустин, может вызвать осложнения, вызванные фармакокинетическим

взаимодействием между препаратами. В частности, предварительное применение фенobarбитала может снижать противоопухолевую активность ломустина вследствие индукции ферментов печени, приводящей к ускоренному выведению препарата.

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

На фоне применения вакцины против жёлтой лихорадки существует риск развития тяжёлого системного осложнения с летальным исходом. Пациентам, проходящим иммуносупрессивную терапию, противопоказано применение живых вакцин.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время терапии ломустином и на протяжении 7 месяцев после окончания лечения ввиду потенциальной генотоксичности ломустина.

Мужчинам следует использовать надежные методы контрацепции и избегать зачатия на протяжении лечения и 4 месяцев после его окончания.

Беременность

Препарат противопоказан при беременности (см. раздел 4.3). Данные о безопасности применения ломустина у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). В случае применения препарата во время беременности или наступления беременности в период лечения пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода. Женщинам детородного возраста необходимо избегать наступления беременности. В случае наступления беременности на фоне приема препарата пациентке следует проинформировать об этом своего лечащего врача.

Лактация

Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3). Так как ломустин обладает липофильными свойствами, есть основания полагать, что он проникает в грудное молоко. Учитывая потенциальный 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

Ломустин может оказывать мутагенное действие. Пациентам, планирующим деторождение после завершения терапии ломустином, рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Мужчинам, проходящим лечение препаратом, следует воздерживаться от зачатия во время терапии и в последующие 4 месяца после окончания лечения. Учитывая потенциальный риск необратимого бесплодия у пациентов мужского пола, перед началом терапии ломустином рекомендуется рассмотреть вопрос о криоконсервации спермы.

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

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако препарат может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и использовать механизмы, особенно в связи с возможным развитием тошноты и рвоты. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Миелотоксичность и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми и клинически значимыми нежелательными реакциями ломустина.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии с системно-органной классификацией со следующей градацией по частоте встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: инфекции, включая оппортунистические (например, *Herpes zoster*)

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Очень редко: вторичные злокачественные новообразования, включая острый лейкоз и миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: миелосупрессия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: нарушение координации, дезориентация, заторможенность, расстройство артикуляции речи, атаксия.

Нечасто: апатия, спутанность сознания, дисфемия.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: слепота (при сочетании с лучевой терапией).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: интерстициальная болезнь легких, фиброз легких.

Частота неизвестна: легочные инфильтраты.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота, снижение аппетита.

Часто: диарея, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: нарушение функции печени.

Редко: холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность, поражение почек.

Частота неизвестна: азотемия, уменьшение размеров (атрофия) почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: нарушение сперматогенеза, расстройство овуляции.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы).

Частота неизвестна: повышение концентрации билирубина в сыворотке крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Основной нежелательной реакцией ломустина является отсроченная или пролонгированная миелосупрессия, 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, которая сохраняется в течение одной или двух недель.

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.

Миелосупрессия может иметь кумулятивный характер, причем после приема повторных доз может отмечаться более выраженное снижение показателей крови или более длительное подавление функции костного мозга.

Анемия также наблюдается, однако, по сравнению с тромбоцитопенией и лейкопенией, возникает реже и протекает в менее тяжелой форме.

На фоне длительного лечения препаратами нитрозомочевины у пациентов отмечалось развитие острого лейкоза и миелодисплазии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

На фоне терапии ломустином в редких случаях наблюдались явления легочной токсичности в виде легочных инфильтратов, интерстициальной пневмонии и/или фиброза легких. Токсическое действие отмечалось спустя 6 месяцев и более после начала терапии, как правило, при достижении кумулятивной дозы ломустина выше 1100 мг/м². Выявлен единичный случай легочной токсичности при кумулятивной дозе 600 мг/м².

У пациентов с внутричерепными новообразованиями, получавших соответствующие препараты нитрозомочевины в детском и раннем подростковом возрасте, отмечались случаи отсроченного фиброза легких с латентным периодом до 17 лет после завершения терапии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота и рвота могут возникать через 3-6 ч после приема внутрь разовой дозы ломустина и обычно продолжаются менее 24 ч, с последующим снижением аппетита в течение 2-3 дней. Выраженность этих явлений может быть уменьшена путем деления разовой дозы, рассчитанной на 6 недель, на три приема в первые три дня каждого 6-недельного цикла. С целью снижения выраженности нежелательных реакций рекомендовано профилактическое применение противорвотных средств перед приемом ломустина натошак.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

У небольшой части пациентов на фоне терапии ломустином наблюдались случаи обратимого поражения печени, характеризующегося повышением активности aminотрансфераз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина.

Часто отмечалось воздействие на функцию печени с транзиторным повышением активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы). В большинстве случаев эти эффекты были выражены незначительно. В редких случаях сообщалось о развитии холестатической желтухи.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

В единичных случаях после продолжительного лечения ломустином и другими препаратами нитрозомочевины при достижении высокой кумулятивной дозы наблюдались нарушения со стороны почек, включая почечную недостаточность, прогрессирующую азотемию, уменьшение размеров (атрофию) почек. В описанных случаях кумулятивная доза превышала 1500 мг/м². Однако, необходимо учитывать, что поражение почек возможно также у пациентов, получавших более низкие кумулятивные дозы препарата. Сообщалось также о

редких случаях нефротоксичности у пациентов при применении более низких кумулятивных доз. В связи с этим рекомендуется не превышать максимальную общую кумулятивную дозу ломустина 1000 мг/м².

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Сообщалось о случаях передозировки ломустином, включая смертельные исходы.

Симптомы

При передозировке возможно усиление выраженности нежелательных явлений. Возможные симптомы при передозировке: подавление функции костного мозга, боль в абдоминальной области, диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, сонливость, головокружение, нарушение функции печени, кашель, одышка и неврологические расстройства. В очень тяжелых случаях существует риск развития полиорганной недостаточности.

Лечение

При передозировке следует немедленно провести промывание желудка.

Специфический антидот при передозировке ломустина отсутствует. В случае передозировки показано применение соответствующих поддерживающих мер, включая профилактику инфекций. При наличии клинических показаний следует обеспечить восполнение потери форменных элементов крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01AD02.

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирование синтеза ДНК обусловлено карбамоилированием ДНК-полимеразы и других ферментов репарации ДНК, и повреждением ДНК-матрицы. Препарат также может

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).

Часто наблюдается перекрестная резистентность с другими производными нитрозомочевины, тогда как с обычными алкилирующими средствами она возникает реже.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь радиоактивно меченого ломустина неизменная форма препарата в плазме крови не определялась. Максимальная концентрация меченых продуктов распада в плазме крови (0,5-2 нг/мл) достигается 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 приема внутрь 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 в свою очередь трансформируется в более устойчивую таутомерную форму (дiazометан), либо распадается на метилкарбониевый ион и азот.

Элиминация

Метаболит, содержащий хлорэтильную группу, имеет период полувыведения 72 часа, тогда как для метаболита, содержащего циклогексильную группу, конечный период полувыведения составляет 50 часов.

Препарат выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 5% - через кишечник. Активная форма ломустина в моче не обнаруживается.

5.3. Данные доклинической безопасности

Ломустин проявляет эмбриотоксическое и тератогенное действие в исследованиях на крысах и эмбриотоксическое действие у кроликов при применении в дозах, соответствующих используемому у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат.
Крахмал пшеничный.
Тальк.
Магния стеарат.

Оболочка капсулы:

Желатин.
Титана диоксид (E171).
Индигокармин (E132).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 20 капсул в банке из полипропилена, закрытой крышкой из полиэтилена с контролем первого вскрытия.

1 банка вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного 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

Германия

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель (Theaterstrasse 6, 22880 Wedel)

Тел.: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

Адрес электронной почты: contact@medac.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Баркляя, д. 6, стр. 5, оф. 417

Тел.: + 7 (495) 971-32-91

Адрес электронной почты: ds@corepharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008180)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ломустин медак доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).