

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

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 (E 171), індигокармін (E 132).

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Похідні нітрозосечовини.

Код АТС L01A D02.

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, мієломатозів, пухлин шлунково-кишкового тракту, карциноми нирок, яєчників, шийки матки та молочної залози, тестикулярних карцином.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до препаратів нітрозосечовини;
- нечутливість пухлини до препаратів нітрозосечовини;
- тяжка форма депресії кісткового мозку;
- тяжка ниркова недостатність;
- целиакія або алергія на пшеницю.

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/м² кожні 6 або 8 тижнів (можна розподілити дозу на 3 дні, 40 мг/м²/день).

Потрібне зменшення дозування у випадку, якщо:

- Ломустин медак застосовувати 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 в крові слід перевіряти щотижня. До закінчення 6-тижневого терміну наступну дозу не призначають.

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

Мінімум після попередньої дози		Необхідна доза (% від попередньої)
Лейкоцити	Тромбоцити	
$> 4 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	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 проводять доти, доки він справляє 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 у 6 тижнів.

Діти.

Лікування Ломустином медак онкологічних захворювань (крім пухлин мозку) слід проводити лише у виняткових ситуаціях за життєвими показаннями. Доза для дітей, як і для дорослих, залежить від площі поверхні тіла ($120-130 \text{ мг}/\text{м}^2$ кожні 6-8 тижнів) і коригується за тими ж критеріями.

Побічні реакції.

Токсичність щодо системи кровотворення. Основна і найтяжча токсичність ломустину пов'язана з пізнім пригніченням кісткового мозку. Зазвичай вона розвивається через 4 тижні після застосування препарату і залежить від дози і зберігається на рівні $80-100,000/\text{мм}^3$. Приблизно через 6 тижнів розвивається лейкопенія ($4-5,0007 \text{ мм}^3$), що триває 1-2 тижні. Зазвичай тромбоцитопенія тяжча за лейкопенію, однак обмеження дози препарату зумовлюється обома видами токсичності.

Гематологічна токсичність може демонструвати кумулятивний характер та призводити до постійного зниження вмісту лейкоцитів та тромбоцитів по мірі прийому препарату.

Може спостерігатися кумулятивна мієлосупресія.

Шлунково-кишковий тракт. 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 знизити у тому випадку, коли дозу, розраховану на 6 тижнів, розподілити на три частини, котрі пацієнтові слід приймати у перші три 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.

Токсична дія 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, втрата орієнтації, сплутаність свідомості та заїкання.

Токсична дія на легені. Рідко повідомляється про інтерстиціальну пневмонію або фіброз легені.

Токсична дія 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/м²).

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

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

Ломустин може спричиняти незворотне безпліддя у чоловіків.

Передозування. При передозуванні слід очікувати посилення вираженості побічних ефектів – пригнічене кровотворення кістковим мозком, абдомінальний біль, діарея, нудота, анорексія, летаргія, запаморечення, порушення функції печінки, кашель, утрудненне дихання, порушення з боку ШКТ та неврологічні розлади.

У випадках передозування рекомендується застосовувати промивання шлунку.

Спеціальний антидоту, який потрібно використовувати при передозуванні ломустину – не відомий. Слід використовувати симптоматичну або підтримуючу терапію. За клінічними показниками потрібно проводити компенсування втрати формених елементів крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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 і коригується за тими самими критеріями.

Особливості застосування. Ломустин медак призначають лікарі-онкологи, які мають досвід застосування протипухлинних препаратів. Основна і найтяжча токсична дія ломустину пов'язана з пізнім пригніченням кісткового мозку, яке проявляється істотним зниженням кількості лейкоцитів і тромбоцитів крові, внаслідок чого в ослаблених хворих іноді виникають кровотечі і тяжкі інфекції. Тому необхідно щотижня здійснювати аналіз формених елементів крові – від початку лікування та протягом щонайменше 6 тижнів після застосування призначеної дози.

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.

Ломустин може спричиняти вроджені вади. Тому жінкам та чоловікам рекомендується використовувати надійні методи контрацепції протягом лікування та упродовж 6 місяців після його закінчення.

Проміжок часу між курсами Ломустину медак у рекомендованих дозах має бути не менше за 6 тижнів.

Ломустин медак слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, враховуючи функціональний стан нирок, печінки, серця. Ломустин та його метаболіти виділяються нирками, тому у пацієнтів із захворюванням нирок ризик розвитку токсичних реакцій значно вищий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарати, що спричиняють патологічні зміни крові, можуть підсилювати 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, що викликані 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.

Якщо Ви приймаєте будь-які інші лікарські засоби або плануєте робити щеплення, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо можливості застосування препарату.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ломустин – алкілюючий препарат із групи нітрозосечовини. Ломустин і/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 (0,5-2 нг/мл) досягається через 3 години після перорального застосування у дозі 30-100 мг/м².

Хлоретильна група виводиться з плазми крові однофазово з періодом напіввиведення 72 годин. Виведення циклогексильної групи з плазми крові має 2 фази: період напіввиведення альфа – 4 години та період напіввиведення бета – 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.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Тверді желатинові капсули номер 3, корпус і кришка блакитного кольору.

Вміст капсули – білий або злегка жовтуватий порошок.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 20 капсул у пластиковому контейнері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. медак ГмбХ.

Місцезнаходження.
Феландштрассе 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.