

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CeeNU Lomustine (CCNU) 40mg
CeeNU Lomustine (CCNU) 100mg
tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Lomustinum, 40 mg nebo 100 mg v 1 tvrdé tobolce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky

Popis přípravku:

40 mg – neprůhledné tvrdé želatinové tobolky obsahující bílý až žlutobílý prášek. Vrchní část je bílá s potiskem „BRISTOL“ nad „3031“, spodní část světle zelená s potiskem, „40 MG“

100 mg – neprůhledné tvrdé želatinové tobolky obsahující bílý až žlutobílý prášek. Vrchní i spodní část jsou světle zelené, vrchní část s potiskem „BRISTOL“ nad „3032“, spodní část s potiskem „100 MG“..

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Jako paliativní terapie pro použití společně s jinými terapeutickými postupy, eventuálně jako složka v kombinaci dalších osvědčených protinádorových chemoterapeutik, má CeeNU Lomustine tyto indikace:

Mozkové tumory - jak primární, tak i metastatické, u pacientů, kteří již podstoupili chirurgické léčení anebo radioterapii.

Hodgkinova choroba - jako sekundární terapie.

Jiné tumory - zde se CeeNU Lomustine používá společně s jinými cytostatiky pouze tam, kde obvyklá jiná terapie selhala.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka pro dospělé i děti je 130 mg/m^2 tělesného povrchu, podaná per os vždy jednou za 6 týdnů.

U pacientů s poruchami funkce kostní dřeně se dávka musí snížit na 100 mg/m^2 . Přiměřeně snížit se dávka CeeNU Lomustine musí i tam, kde se lomustin podává spolu s jinými myelosupresivními látkami.

Další dávka CeeNU Lomustine se nesmí podat, dokud se počty krevních elementů v cirkulující krvi nevrátily k přijatelným hodnotám (trombocyty nad $100\,000/\text{mm}^3$, leukocyty nad $4\,000/\text{mm}^3$). Je třeba opakovat vyšetření krevního obrazu 1x týdně; další dávka lomustinu se nesmí podat dříve, než po 6 týdnech, protože hematotoxické reakce jsou opožděné a kumulativní.

Dávky, které následují po úvodní dávce, se vždy upravují podle pacientovy hematologické reakce na dávku předchozí. Jako vodítko lze použít následující tabulku:

Nejhlubší pokles po předchozí dávce		Doporučená další dávka v % předchozí dávky
Leukocyty / mm^3	Trombocyty / mm^3	
> 4 000	> 100 000	100%
3 000 – 3 999	75 000 – 99 999	100%
2 000 – 2 999	25 000 – 74 999	70%
< 2 000	< 25 000	50%

Jednotlivá dávka 130 mg/m^2 se nepřekračuje.

Vzhledem k závažnosti základního onemocnění je doba léčení, a tím i celková podaná dávka věci úvahy lékaře-odborníka.

Doporučení k monitorování:

V průběhu terapie CeeNU Lomustine je třeba průběžně kontrolovat tyto funkce:

Krevní obraz je třeba sledovat týdně, a to alespoň po 6 týdnech po každé injekci.

Dechové funkce, základní vyšetření plicních funkcí a častá sledování vitální kapacity nebo difuze CO₂, snížení pod 70 % normy svědčí pro zvýšené riziko.

Jaterní funkce se doporučuje sledovat pro možnou hepatotoxicitu látky.

Renální funkce se musí sledovat periodicky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, při útlumu krvetvorby, v graviditě a v laktaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

CeeNU Lomustine by měl být aplikován odborníkem zkušeným v oblasti antineoplastické terapie.

Jak bylo popsáno, dlouhodobé podávání derivátů nitrozomočoviny může být spojeno se vznikem sekundárních malignit. Vznik opožděného útlumu kostní dřeně zejména trombocytopenie a leukopenie může přispívat ke vzniku krvácivých stavů a snížené odolnosti vůči infekcím a je jedním z častých a závažných toxických účinků přípravku CeeNU Lomustine. Krevní obraz je proto nutné kontrolovat týdně po dobu nejméně šesti týdnů po podání dávky. Doporučená dávka přípravku by neměla být podávána častěji než každých 6 týdnů.

Toxicita přípravku CeeNU Lomustine na kostní dřeň je kumulativní a tudíž dávkovací schéma musí být stanoveno podle počtu krevních elementů před podáním dávky. Opatrnosti je třeba u pacientů se sníženým počtem cirkulujících trombocytů, leukocytů nebo erytrocytů.

Pulmonární toxicita přípravku se jeví být ve vztahu k podané dávce. Častá kontrola základních plicních funkcí by měla být prováděna v průběhu léčby. Rizikovi jsou hlavně pacienti s poklesem vitální kapacity plic pod 70% (FVC nebo DLco).

Protože CeeNU Lomustine může vyvolat jaterní a renální dysfunkci, doporučuje se periodické monitorování jaterních a ledvinných funkcí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci s dalšími látkami, vyvolávajícími útlum kostní dřeně (např. vinkristinem, methotrexatem, cyklofosfamidem, prokarbazinem, chlormethinem, fluorouracilem, vinblastinem, aktinomycinem, bleomycinem, doxorubicinem) je nutno počítat se zesílením trombocytopenie a leukopenie a přiměřeně snížit dávkování.

Je také možné, že theofylin zesiluje hematotoxické účinky lomustinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Léčivá látka podávaná v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. CeeNU Lomustine je proto v těhotenství kontraindikován, viz bod 4.3.

Ženy ve fertilním věku léčené přípravkem CeeNU Lomustine musí být upozorněny na nebezpečí poškození plodu a na nutnost zabránit vzniku těhotenství v průběhu léčby.

Lomustin je v pokusech na potkanech embryotoxický a teratogenní, na králících embryotoxický, a to v dávkách, které při přepočtu odpovídají terapeutickým dávkám u člověka. V dávkách odpovídajících terapeutickým je také karcinogenní u myši. O nitrozomočovínách je známo, že mohou působit karcinogenně, po jejich podávání byla popsána akutní leukemie i dysplazie kostní dřeně. Lomustin také snižuje fertilitu potkaních samců v dávkách mírně vyšších (v mg/m²), než jsou doporučené dávky pro člověka, viz bod 5.3.

O vylučování lomustinu a jeho metabolitů do mléka nejsou údaje. Pro značnou toxicitu látky je podávání lomustinu kojící ženě kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé z nežádoucích účinků CeeNU Lomustine mohou nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující

zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování. Tuto činnost může pacient v průběhu léčby vykonávat pouze na základě výslovného souhlasu lékaře.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému (velmi časté):

Opožděný útlum kostní dřeně je nejčastější a nejmávnější projev toxicity CeeNU Lomustine. Obvykle se projevuje za 4 až 6 týdnů po podání lomustinu a je závislý na dávce. Trombocytopenie se objevuje do 4 týdnů a přetrvává 1 až 2 týdny. Leukopenie vzniká mezi 5. a 6. týdnem po podání lomustinu a setrvává také 1 až 2 týdny. Asi u 65 % pacientů, kteří dostali 130 mg/m^2 lomustinu, klesne počet leukocytů pod $5\ 000$ elementů na mm^3 , asi u 36 % klesne pod $3\ 000$ na mm^3 . Trombocytopenie bývá obvykle vážnější než leukopenie, ale kterýkoli z těchto toxických projevů může být pro dávkování limitující.

CeeNU Lomustine může vyvolat i kumulativní útlum kostní dřeně, který se projevuje výraznějším snížením počtu elementů nebo delším setrváním deprese po opakovaných dávkách.

Po dlouhodobé terapii nitrózomochovinami byl popsán i vznik akutní leukemie a dysplazie kostní dřeně. Může se vyvinout i anémie, bývá však méně častá a méně těžká než trombocytopenie nebo leukopenie.

Gastrointestinální poruchy (není známo):

Po p.o. podání CeeNU Lomustine se za 3 až 6 hodin může objevit nauzea a zvracení. Obvykle vymizí dříve než za 24 hodin. Frekvence i trvání tohoto nežádoucího účinku se dá snížit podáním antiemetika před aplikací CeeNU Lomustine a podáním nalačno.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy (není známo):

Vzácně vznikají po podávání CeeNU Lomustine pneumotoxické účinky, které se projevují plicními infiltráty až fibrózou. Tyto změny se projevily až po šesti nebo více měsících po zahájení terapie CeeNU Lomustine, po celkové kumulativní dávce obvykle vyšší než $1\ 100\text{ mg/m}^2$; je znám jediný údaj o výskytu pneumotoxické reakce po celkové dávce jen 600 mg/m^2 .

Poruchy ledvin a močových cest (není známo):

Po vysokých kumulativních dávkách a dlouhodobém podávání CeeNU Lomustine a jiných nitrózomochovin může vzniknout renální poškození se zmenšením ledvin, progresivní azotemií a selháním ledvin. Ojedinele bylo poškození ledvin popsáno i po nižších celkových dávkách.

Poruchy jater a žlučových cest (není známo):

U nízkého procenta pacientů se mohou jako projevy reverzibilní hepatotoxicity zvýšit hladiny transamináz, alkalické fosfatázy a bilirubinu.

Vyšetření (není známo):

Zřídka může vzniknout stomatitida nebo alopecie.

V některých případech se po kumulativních dávkách a o dlouhodobé terapii CeeNU Lomustine a jiných nitrózomochovin objevily neurologické změny, dezorientace, letargie, ataxie, dysartrie. Vztah k medikaci však není jasný.

4.9 Předávkování

Při náhodném předávkování lze použít hemodialýzu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, ATC kód: L01AD02

Lomustin je cytostatikum ze skupiny nitrózomochovin. Za hlavní mechanismus účinku se považuje jeho alkylační působení a alkylace DNA a RNA. Snad inhibuje i některé enzymy klíčového významu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lomustin je silně lipofilní a dobře proniká membránami. Může se podávat per os. Biologický poločas látky ev. jejích metabolitů v séru se pohybuje mezi 16 hodinami až 2 dny. Hladiny ve tkáních jsou

srovnatelné s hladinami v plasmě za 15 minut po i.v. aplikaci látky. Po perorální dávce od 30 do 100 mg/m³ se asi 50 % podané radioaktivity vyloučí močí do 24 hodin.

Vysoká liposolubilita a nízký stupeň ionizace za fyziologického pH způsobuje, že lomustin dobře proniká hematoencefalickou bariérou. Hladiny radioaktivity naměřené v cerebrospinálním moku odpovídají 50 i více procentům hladin současně naměřených v plasmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které se vyskytly se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a jsou důležité pro klinické použití, byly následující:

Lomustin je v pokusech na potkanech embryotoxický a teratogenní, na králících embryotoxický, a to v dávkách, které při přepočtu odpovídají terapeutickým dávkám u člověka. V dávkách odpovídajících terapeutickým je také karcinogenní u myši. O nitrozomocovinách je známo, že mohou působit karcinogenně, po jejich podávání byla popsána akutní leukemie i dysplazie kostní dřeně. Lomustin také snižuje fertilitu potkaních samců v dávkách mírně vyšších (v mg/m²), než jsou doporučené dávky pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, mannitol, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín, žlutý oxid železitý (E172), želatina, černý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky z hnědého skla s kovovým šroubovacím uzávěrem obsahující vatičku a vysoušedlo, krabička 20 tvrdých tobolek po 40 mg (půl bílé, půl světlezelené)
20 tvrdých tobolek po 100 mg (tobolky celé světlezelené)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky je třeba užívat nejlépe nalačno, nekousat, polknout celé. Před podáním je vhodné podat antiemetikum. Pacienta je třeba upozornit:

- že může dostávat tobolky různých barev v závislosti na dávce
- že se dávka nesmí opakovat dříve než za 6 týdnů
- že případná nevolnost a zvracení obvykle přejde dříve než za 24 hodiny
- že v případě jiných - i opožděných - nežádoucích účinků musí informovat lékaře.

Pacienti, kteří užívají CeeNU Lomustine by měli být upozorněni, že je to účinný přípravek a že s ním musí zacházet s opatrností. Pacienti musí zabránit kontaktu prášku s kůží a se sliznicemi, včetně vdechnutí prášku při možném otevření tobolky. Osoby, které neužívají přípravek CeeNU Lomustine, nemají být jeho účinkům vystaveny. Na snížení rizika expozice se při manipulaci s přípravkem mají používat jednorázové rukavice. Před a po kontaktu s lahvičkou nebo tobolkami přípravku CeeNU Lomustine je třeba si umýt ruce. Pokud se prášek z tobolek vysype, musí se okamžitě utřít jednorázovou utěrkou a vyhodit do uzavřené nádoby nebo plastové tašky spolu s prázdnými tobolkami. Přípravek CeeNU Lomustine se musí uchovávat mimo dosah a dohled dětí a domácích zvířat. Tato opatření se týkají také všech činností v klinických zařízeních, lékárnách, skladech a domácích zdravotních zařízeních, a to včetně rozbalování a inspekce, transportu v rámci zařízení a během přípravy dávky a podání.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
BRISTOL-MYERS SQUIBB spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO
44/016/77-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
21.4. 1977

10. DATUM REVIZE TEXTU
1.7.2009