

82  
15.10.02г.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6342/20.11.02г.	
628/05-11-02	<i>Миленица</i>

След корекция  
23/09/02

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CCNU®

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

CCNU® капсули съдържа lomustine 40 mg .

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

CCNU® се произвежда във вид на капсули, съдържащи 40 mg lomustine.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

CCNU® е показан за палиативно лечение в допълнение към други методи на лечение или в установени комбинации с други одобрени химиотерапевтични средства както следва:

**Мозъчни тумори** – първични и метастатични, при пациенти, които вече са били подложени на подходящо оперативно и/или радиологично лечение.

**Болест на Ходжкин** – като вторично лечение в комбинация с други одобрени лекарства при пациенти, които са получили рецидив по време на първичното лечение или които не са отговорили на първично лечение.

**Други тумори** - CCNU® се използва в комбинация с други терапевтични средства само след като конвенционалните методи не са дали резултат.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И МЕТОД НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Препоръчаната доза на CCNU® при възрастни и деца е 130 mg/m<sup>2</sup> еднократно перорално на всеки 6 седмици. Това е дозата на CCNU като самостоятелен агент при нелекувани предварително пациенти.

При лица с компрометирана функция на костния мозък дозата трябва да се намали на 100 mg/m<sup>2</sup> на всеки 6 седмици.



Повторен курс на лечение с CCNU® не трябва да се провежда докато циркулиращите кръвни елементи не се възстановят до приемливи нива (тромбоцити над 100 000/mm<sup>3</sup>, левкоцити над 4000/mm<sup>3</sup>). Кръвната картина трябва да се проследява ежеседмично и повторни курсове не трябва да се провеждат преди 6 седмици, защото хематологичната токсичност се появява късно и е кумулативна.

Последващите дози след началната трябва да се нагодят според хематологичния отговор на пациента към предшестващата доза. Предлага се следната схема като указание за коригиране на дозировката:

<u>Най-ниски стойности преди дозата</u>		Процент от предишната доза, който трябва да се даде
<u>Левкоцити</u>	<u>Тромбоцити</u>	
> 4000	> 100 000	100%
3000 — 3999	75 000 — 99 999	100%
2000 — 2999	25 000 — 74 999	70%
< 2000	< 25 000	50%

Когато CCNU® се прилага в комбинация с миелосупресивни лекарства, дозата трябва да се коригира съответно.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

CCNU® не трябва да се прилага при пациенти, които са показали свръхчувствителност към ломустин или някое от помощните вещества.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Общи предпазни мерки: Винаги когато се обмисля употребата на CCNU като химиотерапия, лекарят трябва да прецени необходимостта и ползата от лекарството спрямо риска от нежелани реакции. Повечето нежелани реакции са обратими, ако се открият рано. При поява на токсични ефекти или реакции, дозата на лекарството трябва да се намали или да се прекъсне приемът му и да се предприемат подходящи мерки според клиничната преценка на лекаря. Подновяването на лечението с CCNU трябва да се извърши предпазливо, с достатъчно обмисляне на по-нататъшната необходимост от лекарството и с внимание по отношение на възможното повторно проявяване на токсичността.

CCNU® трябва да се прилага от лица с опит в антинеопластичната терапия.

Късното подтискане на костния мозък, особено тромбоцитопения и левкопения, които могат да доведат до кървене и непреодолими инфекции във вече компрометирани пациенти, е най-честият и тежък токсичен ефект на CCNU®.



Кръвната картина трябва да се проследява ежеседмично в продължение на най-малко 6 седмици след дозата (виж раздел 4.8. “Нежелани ефекти”). При препоръчаната доза курсове на лечение с CCNU® не трябва да се провеждат често от 6 седмици.

Костно-мозъчната токсичност на CCNU® е кумулативна и поради това коригирането на дозата трябва да се извършва на базата на най-ниските стойности на кръвната картина от предшестващата доза (виж таблицата за коригиране на дозата в “Дозировка и метод на приложение”, раздел 4.2.).

CCNU® трябва да се прилага предпазливо при пациенти с намалени тромбоцити, левкоцити или еритроцити в кръвообращението (виж “Дозировка и метод на приложение”, раздел 4.2.).

Белодробната токсичност на CCNU® изглежда е свързана с дозата (виж раздел 4.8. “Нежелани реакции”).

Има съобщения, че продължителната употреба на нитрозоурейни продукти вероятно е свързана с развитието на вторични злокачествени заболявания.

Чернодробната и бъбречната функция трябва да се проследяват периодично (виж раздел 4.8. “Нежелани реакции”).

Поради късното подтискане на костния мозък кръвната картина трябва да се проследява ежеседмично в продължение на най-малко 6 седмици след приема.

Трябва да се направят изследвания на белодробната функция преди започване на лечението и често по време на терапията. Пациенти с изходни стойности на форсирания витален капацитет (FVC) или капацитета на дифундиране на въглеродния окис ( $DI_{CO}$ ) под 70% са особено изложени на риск.

Тъй като CCNU® може да предизвика нарушение на чернодробната функция, препоръчва се периодично да се проследяват чернодробните функционални проби.

Бъбречната функция също трябва да се проследява периодично.

#### **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Взаимодействия с други миелосупресивни лекарства или лъчетерапия – съществува опасност от засилване на костно-мозъчната депресия при едновременно приложение.

#### **4.6. УПОТРЕБА ПРИ БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**



## **Бременност**

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Не е установена безопасна употреба по време на бременност. CCNU® има ембриотоксично и тератогенно действие при плъхове и е ембриотоксичен за зайци при дозови нива, еквивалентни на дозата при човека. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато го използва, тя трябва да се бъде уведомена за потенциалния риск за плода. Жени в детеродна възраст трябва да се съветват да избягват забременяване.

## **Кърмачки**

Не е известно дали това лекарство се екскретира с млякото при човека. Тъй като много лекарства се екскретират с човешката кърма и поради потенциалната възможност за сериозни нежелани реакции в кърмачетата, предизвикани от CCNU®, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови употребата на лекарството, като се има предвид значението на лекарството за майката.

## **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

Не са наблюдавани такива ефекти.

## **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

### **Гастроинтестинални**

Гадене и повръщане може да се наблюдават 3 до 6 часа след перорална доза и обикновено продължават по-малко от 24 часа. Честотата и продължителността може да се намалят чрез прилагане на антиеметици преди приемането на лекарството или чрез прилагането на CCNU® на гладно.

### **Хематологична токсичност**

Най-честата и най-тежка токсичност на CCNU® е късната миелосупресия. Тя обикновено се появява четири до шест седмици след приемането на лекарството и е свързана с дозата. Тромбоцитопенията се появява около четири седмици след приемането и персистира за една до две седмици. Левкопенията се появява пет до шест седмици след приема на CCNU® и продължава една до две седмици. При приблизително 65% от пациентите, получаващи  $130 \text{ mg/m}^2$ , белите кръвни клетки се понижават под  $5000 \text{ клетки/mm}^3$ . Обикновено тромбоцитопенията е по-тежка от левкопенията. И двете токсичности обаче може да бъдат дозо-ограничаващи.



CCNU® може да предизвика кумулативна миелосупресия, проявена чрез повече подтиснати показатели и по-голяма продължителност на подтискане след многократни приеми.

Съобщава се за появата на остра левкемия и дисплазия на костния мозък при пациенти след продължителна терапия с нитрозоурейни продукти.

Може да се наблюдава и анемия, но тя е по-малко честа и не така тежка като тромбоцитопенията или левкопенията=

### **Белодробна токсичност**

Рядко се съобщава за белодробна токсичност, която се характеризира с белодробни инфилтрати и/или фиброза, при лечение с CCNU®. Началото на токсичността се наблюдава след интервал от шест месеца или повече от началото на лечението с кумулативни дози на CCNU® обикновено над 1100 mg/m<sup>2</sup>. Има едно съобщение за белодробна токсичност при кумулативна доза от само 600 mg.

Съобщава се за късно начало на белодробна фиброза, появила се до 15 години след лечение, при пациенти с интракраниални тумори, които са получавали сродни нитрозоурейни продукти в ранното си детство или ранното юношество.

### **Други видове токсичност**

Не често се съобщава за стоматит, алопеция, анемия.

При някои пациенти, получаващи CCNU®, са отбелязани неврологични реакции като дезориентация, летаргия, атаксия и дизартрия. Връзката с лекарството при тези пациенти обаче е неясна.

### **Нефротоксичност**

Наблюдавани са бъбречни аномалии като намален размер на бъбреците, прогресивна азотемия и бъбречна недостатъчност при пациенти, които са получавали големи кумулативни дози след продължително лечение с CCNU® и сродни нитрозоурейни продукти. Бъбречно увреждане се съобщава понякога и при пациенти, получавали по-ниски общи дози.

### **Хепатотоксичност**

Съобщава се за обратим тип чернодробна токсичност, проявяваща се с повишение на трансаминазите, алкалната фосфатаза и нивата на билирубина, при малък процент от пациентите, получавали CCNU®.

## **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**



Няма установен специфичен антидот при предозиране с CCNU.

Симптоми на предозиране: в изолирани случаи се съобщава за неутропения, тромбоцитопения, илеит, дезориентация, както и някои случаи на тахипнея, нарушена чернодробна функция.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИКА**

Общоприето е, че CCNU® има алкилиращо действие, но както и при другите нитрозоурейни продукти, той може да инхибира и няколко ключови ензимни процеси.

### **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА**

CCNU® може да се прилага перорално. След перорално приложение на радиоактивен CCNU® в дози, вариращи от 30 mg/m<sup>2</sup> до 100 mg/m<sup>2</sup>, около половината от приложената радиоактивност се екскретира до 24 часа. Времето на полуелиминирание от серума на лекарството и/или метаболитите варира от 16 часа до 2 дни. Тъканните нива са сравними с плазмените нива на 15-тата минута след интравенозно приложение.

Поради високата липидна разтворимост и относителната липса на йонизиране при физиологично рН, CCNU® преминава кръвно-мозъчната бариера доста ефективно. Нивата на радиоактивност в цереброспиналната течност (ЦСТ) са 50% или по-високи от тези измерени едновременно в плазмата.

### **5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

CCNU® е канцерогенен за плъхове и мишки, като предизвиква подчертано повишение на честотата на тумори при дози, приближаващи се до клинично прилаганите.

Лечението с нитрозоурейни продукти има канцерогенен потенциал. Съобщава се за поява на остра левкемия и костно-мозъчна дисплазия при пациенти след лечение с нитрозоурейни продукти.

CCNU® също така повлиява фертилитета на мъжки плъхове при дози малко по-високи от прилаганите при хора.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**



Magnesium stearate  
Mannitol

#### **6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са обявени.

#### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

36 месеца.

#### **6.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

CCNU® капсули трябва да се съхраняват в добре затворени опаковки под 25°C.

#### **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

Банка от тъмно стъкло тип III, съдържаща изсушител от силикагел.  
20 капсули в една опаковка

#### **6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА / РАБОТА С ПРОДУКТА**

Трябва да се спазва процедурата за правилно манипулиране и изхвърляне на противоракови лекарства.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Company  
345 Park Ave., New York N.Y. / USA

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН №**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

2002 г.

