

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lomustinum 40 mg nebo 100 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Popis přípravku:

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

CeeNU Lomustine (CCNU) 100 mg – neprůhledné tvrdé želatinové tobolky obsahující bílý až žlutobílý prášek. Vrchní i spodní část jsou světle zelené, vrchní část s potiskem „CPL“ 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 přípravku CeeNU Lomustine pro dospělé i děti je 130 mg/m² tělesného povrchu, podaná per os vždy jednou za 6 týdnů (viz bod 6.6).

U pacientů s poruchami funkce kostní dřeně se dávka musí snížit na 100 mg/m² jednou za 6 týdnů. Přiměřeně snížit dávku CeeNU Lomustine se 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/mm³, leukocyty nad 4 000/mm³). 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. Hematologická reakce musí být zkontrolována před každou další dávkou a ta musí být vhodně upravena. Jako vodítka 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/m² se nepřekračuje.

Pediatrická populace

Dávkování je stejné pro děti i dospělé.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost terapie lomustinem u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly stanoveny. Funkci ledvin je třeba monitorovat pravidelně (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost terapie lomustinem u pacientů s poruchou funkce jater nebyly stanoveny. Jaterní funkce je třeba monitorovat pravidelně (viz body 4.4 a 4.8).

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 CO, 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 uvedenou v bodě 6.1. Konkomitantní použití živých vakcín je u imunosuprimovaných pacientů kontraindikováno (viz bod 4.5).

CeeNu Lomustine je kontraindikován v těhotenství a při kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

CeeNU Lomustine má být aplikován odborníkem zkušeným v oblasti antineoplastické terapie.

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 (viz bod 4.8). Doporučená dávka přípravku by neměla být podávána častěji než každých 6 týdnů.

Pacient musí být přesně poučen o tom, že nesmí užívat vyšší dávky lomustinu, než jaké mu byly doporučeny lékařem, a dále o tom, že lomustin se užívá perorálně v jedné denní dávce a další dávka nesmí být podána dříve než za 6 týdnů (viz bod 4.2).

Toxicita přípravku CeeNU Lomustine na kostní dřeň je kumulativní, a tudíž dávkovací schéma musí být stanoveno podle počtu krevních elementů před podáním dávky (viz tabulka v bodě 4.2). Opatrnosti je třeba u pacientů se sníženým počtem cirkulujících trombocytů, leukocytů nebo erytrocytů (viz bod 4.2).

Pulmonální toxicita přípravku se jeví být ve vztahu k podané dávce (viz bod 4.8). Častá kontrola základních plicních funkcí má být prováděna v průběhu léčby. Riziková 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 (viz bod 4.8).

Jak bylo popsáno, dlouhodobé podávání derivátů nitrosomočoviny může být spojeno se vznikem sekundárních malignit.

Při každém zacházení s protinádorovými léky je třeba dbát opatrnosti. Musí být přijata taková opatření, aby se zamezilo jejich kontaktu s kůží. Mezi vhodná opatření patří např. používání jednorázových rukavic a umytí si rukou mýdlem po každé manipulaci s takovými přípravky.

Současné užívání přípravku CeeNU Lomustine s vakcínami obsahujícími živý virus může způsobit replikaci viru ve vakcíně a/nebo může zvyšovat nežádoucí účinky živé vakcíny, protože normální obranné mechanismy organismu mohou být přípravkem CeeNU Lomustine potlačeny. Očkování živou vakcínou u pacienta užívajícího CeeNU Lomustine může mít za následek závažnou infekci. Odpověď protilátek pacienta na vakcíny může být snížena. Je třeba se vyhnout podání živých vakcín, nebo by mělo být provedeno individuální zhodnocení specialistou o důvodnosti podání vakcíny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce nebyly studovány.

Existuje zvýšené riziko fatálního systémového onemocnění při souběžném podávání živých vakcín (viz bod 4.4). Živé vakcíny jsou kontraindikovány u imunosuprimovaných pacientů (viz bod 4.3).

Při současném podávání antiepileptik a chemoterapeutik (včetně lomustinu) může dojít ke komplikacím z důvodu farmakokinetických interakcí mezi léky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití přípravku během těhotenství nebyla stanovena. Lomustin je v pokusech na potkanech embryotoxický a teratogenní, na králících embryotoxický, a to v dávkách, které při přepočtu odpovídají terapeutickým dávkám u člověka. Léčivá látka podávaná v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. CeeNU Lomustine je proto v těhotenství kontraindikován, viz bod 4.3.

Pokud je tento přípravek užíván v průběhu těhotenství, nebo pokud pacientka léčená lomustinem otěhotní, musí být upozorněna na nebezpečí poškození plodu. Ženy ve fertilním věku je třeba upozornit, aby se chránily před otěhotněním.

Kojení

Z důvodu lipofilních vlastností lomustinu se předpokládá, že se lomustin vylučuje do mateřského mléka, nicméně to dosud nebylo potvrzeno. Protože existuje nebezpečí pro kojene dítě, musí se učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo terapii lomustinem s ohledem na význam kojení pro dítě a na přínos terapie pro matku.

Fertilita

Lomustin může mít mutagenní účinky, a proto je třeba muže ve fertilním věku upozornit na to, aby používali účinnou antikoncepci během léčby lomustinem a ještě 6 měsíců po jejím ukončení. Muži by měli vyhledat odbornou radu ohledně možnosti zmrazení spermatu před zahájením léčby, neboť terapie lomustinem může způsobit ireversibilní infertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie s účinkem na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	MedDRA terminologie
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	Není známo	Akutní leukemie, myelodysplastický syndrom
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Velmi časté	Leukopenie
	Není známo	Selhání kostní dřeně, trombocytopenie, anémie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Není známo	Poruchy koordinace, dezorientace, letargie, dysartrie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Plicní fibróza, plicní infiltrace
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Není známo	Nauzea, zvracení, stomatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Zvýšené hladiny transamináz, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo	Alopecie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Renální selhání, azotemie, renální atrofie, poškození ledvin
<i>Výšetření</i>	Není známo	Zvýšené hladiny alkalické fosfatázy

Poruchy krve a lymfatického systému (velmi časté a není známo):

Opožděná myelosuprese je nejčastější a nejzávažnější projev toxicity CeeNU Lomustine.

Obvykle se projeví za 4 až 6 týdnů po podání lomustinu a je závislá 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/m² lomustinu, klesne počet leukocytů pod 5 000 elementů na mm³, asi u 36 % klesne pod 3 000 na mm³. Trombocytopenie bývá obvykle vážnější než leukopenie, ale kterýkoli z těchto toxických projevů může být pro dávkování limitující.

CeeNU Lomustine může vyvolat i kumulativní myelosupresi, která se projeví výraznějším snížením počtu elementů nebo delším setrváním deprese po opakovaných dávkách.

Po dlouhodobé terapii nitrosomočoviny 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 hodiny. 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 projeví až po šesti nebo více měsících po zahájení terapie CeeNU Lomustine, po celkové kumulativní dávce obvykle vyšší než 1 100 mg/m²; je znám jediný údaj o výskytu pneumotoxické reakce po celkové dávce jen 600 mg/m².

Plicní fibróza se projevila také opožděně až 17 let po léčbě pacientů s intrakraniálními nádory, kterým byly během dětství a brzké adolescence podávány nitrosomočoviny.

Poruchy ledvin a močových cest (není známo):

Po vysokých kumulativních dávkách a dlouhodobém podávání CeeNU Lomustine a jiných nitrosomočoviny 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.

Ostatní (není známo):

Zřídka může vzniknout stomatitida, anémie nebo alopecie.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha, 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Jsou známy případy náhodného předávkování lomustinem, včetně fatálních případů. Předávkování bylo spojeno s útlumem kostní dřeně, bolestí břicha, průjmem, zvracením, nechutenstvím, otupělostí, závratěmi, abnormální funkcí jater, kašlem a dušností.

Nejsou známa žádná specifická antidota pro předávkování přípravkem CeeNU Lomustine. V případě předávkování by měla být přijata vhodná podpůrná opatření.

Vzhledem k lipofilní povaze přípravku ho nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, ATC kód: L01AD02

Lomustin je cytostatikum ze skupiny nitrosomočovín. 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 kancerogenní u myší. O nitrosomočovínách je známo, že mohou působit kancerogenně, 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 (E171), indigokarmín, žlutý oxid železitý (E172), želatina, černý inkoust (šelak, černý oxid železitý, propylenglykol, amoniak)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla s kovovým šroubovacím uzávěrem obsahující vatičku a vysoušedlo, krabička 20 tvrdých tobolek po 40 mg nebo po 100 mg

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacientovi by se měl vydat jen vhodný počet tobolek potřebný pro jednotlivá podávání.

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 mají 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 neuvžívají 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 tobočkami 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 tobočkami. Přípravek CeeNU Lomustine se musí uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Veškerý 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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

CeeNU Lomustine (CCNU) 40 mg: 44/016/77-A/C

CeeNU Lomustine (CCNU) 100 mg: 44/016/77-B/C

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 4. 1977

Datum posledního prodloužení registrace: 24.6.2015

DATUM REVIZE TEXTU

19.1.2016