



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Lomustine "medac", hårde kapsler

**0. D.SP.NR.**

3583

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lomustine "medac"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lomustin (CCNU) 40 mg pr. kapsel.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Lactose (100 mg pr. kapsel), hvedestivelse (40 mg pr. kapsel).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kapsel, hård.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Som palliativ eller supplerende behandling, sædvanligvis i kombination med strålebehandling og/eller kirurgi som en del af en kur med flere lægemidler ved:

- Hjernetumorer (primære eller metastatiske)
- Lungetumorer (især oat celle carcinoma)
- Hodgkins sygdom (v. resistens overfor konventionel kombinationskemoterapi)
- Malignt melanom (metastatisk)

Lomustine "medac" kan også have værdi som sekundær behandling af Non-Hodgkins lymfom, myelomatosis, mave- og tarmtumorer, cancer i nyrerne, testiklerne, æggestokkene, livmoderhalsen og brysterne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Lomustin bør kun anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

## Dosering

### *Voksne*

Lomustine ”medac” indtages som kapsler. Typisk enkeltdosis er 120-130 mg/m<sup>2</sup> hver 6. til 8. uge. Alternativt kan dosis deles op på 3 dage, fx 40 mg/m<sup>2</sup>/dag. Denne dosering forudsætter normal knoglemarvsfunktion.

Dosis reduceres, hvis stoffet indgives samtidig med eller i kombination med andre cytostatika. Dosis skal ligeledes reduceres, hvis der foreligger neutropeni og/eller trombocytopeni.

### *Pædiatrisk population*

På grund af manglende dokumentation bør stoffet ikke anvendes til børn.

## Administration

Kapslerne skal synkes hele.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1;
- Amning;
- Graviditet;
- Svær knoglemarvsinsufficiens;
- Overfølsomhed over for nitrosourinstofderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne;
- Tidligere tilfælde, hvor tumor ikke reagerede på nitrosourinstofderivater;
- Stærkt nedsat nyrefunktion;
- Hvedeallergi;
- Samtidig brug af vaccine mod gul feber eller andre levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Al information om præparatet skal indeholde oplysninger om, at præparatet kun bør anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Behandlingen bør indledes på sygehus.

Forsinket knoglemarvssuppression, især trombocytopeni og leukopeni, som kan medvirke til blødning og overvældende infektioner hos en allerede kompromitteret patient, er de mest almindelige og alvorligste toksiske virkninger af lomustin.

Blodværdierne bør overvåges ugentligt i mindst 6 uger efter en dosis (se pkt. 4.8). Ved den anbefalede dosering bør der højst gives en lomustinkur hver 6. uge.

Patienterne skal have nøje instruktion i ikke at anvende højere doser af lomustin end anbefalet af en læge og informeres om, at lomustin skal tages som en enkelt oral dosis og ikke gentages i mindst 6 uger.

Lomustins knoglemarvstoksicitet er kumulativ, og derfor bør regulering af dosis foretages ud fra nadirblodtællinger fra den foregående dosis.

Der bør udvises forsigtighed ved administration af lomustin til patienter med nedsatte værdier af trombocytter, leukocytter eller erythrocytter i blodet.

Lomustins lungetoksicitet synes at være dosisrelateret (se pkt. 4.8). Der bør udføres baselineundersøgelser af lungefunktionen og hyppige lungefunktionsundersøgelser under behandlingen. Patienter med en baseline på under 70 % af den forventede forcerede vitalkapacitet (FVC) eller diffusionskapacitet for CO (DLco) har en særligt stor risiko.

Der har været indberetninger om, at langvarig brug af nitrosourea kan være forbundet med udvikling af sekundære maligniteter.

Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

Der bør iværksættes foranstaltninger for at undgå eksponering. Der bør anvendes passende sikkerhedsudstyr som handsker, og hænderne bør vaskes med vand og sæbe efter håndtering af disse produkter.

Blodtælling skal ske inden behandling påbegyndes og med regelmæssige intervaller (helst en gang ugentligt) under behandling. Behandling og dosering styres hovedsageligt af værdierne for hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.

Knoglemarvstoksicitet optræder ofte sent efter indgift eller er af længere varighed.

Trombocytopeni kan forekomme ca. 4 uger efter en dosis lomustin og varer sædvanligvis 1 til 2 uger. Leukopeni forekommer senere sædvanligvis 6 uger efter en dosis og varer i 1 til 2 uger.

Den hæmatologiske toksicitet kan være kumulativ og føre til et stadigt lavere antal hvide blodlegemer og blodplader efter indgivelse af flere doser af lægemidlet.

Kvalme og opkastning optræder sædvanligvis 4 - 6 timer efter en fuld enkeltdosis af Lomustine "medac" og varer i 24 - 28 timer efterfulgt af appetitløshed i 2 eller 3 dage. Bivirkningerne er knap så generende, hvis den dosis, der skal gives hver 6. uge, deles i 3 enkeltdoser, der gives i de tre første dage af 6-ugers perioden.

De gastrointestinale gener kan sædvanligvis afværges ved profylaktisk indgift af et antiemetikum (f.eks. metoclopramid eller chlorpromazin).

Lever- og nyrefunktion bør kontrolleres regelmæssigt. Nyreinsufficiens er rapporteret i enkeltstående tilfælde efter langtidsbehandling med lomustin, hvor den kumulerede totaldosis var høj. Den kumulerede maksimale totaldosis bør derfor ikke overskride 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Behandling med lomustin har vist sig at medføre risiko for sekundær leukæmi.

Lomustin kan forårsage fosterskader. Under behandling med lomustin og i mindst 6 måneder efter behandlingen skal både mænd og kvinder, der er seksuelt aktive, anvende sikker antikonception. Mænd bør informeres om risikoen for irreversibel sterilitet pga. behandling med lomustin.

#### Hvedestivelse

Kan anvendes til patienter med cøliaki (kronisk fedtdiarré), da hvedestivelse kun indeholder spormængder af gluten.

Bør ikke anvendes til patienter med hvedeallergi (bortset fra cøliaki).

#### Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hårde kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Anvendelse af Lomustine "medac" kombineret med theophyllin eller med H<sub>2</sub>-receptor-antagonisten cimetidin kan forstærke knoglemarvstoksiciteten.

Samtidig behandling med andre cytostatika kan øge knoglemarvstoksiciteten af lomustin.

Krydsresistens med andre nitrosourinstofderivater er almindelig, mens krydsresistens med konventionelle alkylereende stoffer ikke er almindelig.

Der er forhøjet risiko for dødelig systemisk vaccinationssygdom ved anvendelse af gul feber-vaccine. Levende vacciner er kontraindiceret hos immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.3)

Samtidig administration af antiepileptiske og kemoterapeutiske lægemidler, herunder lomustin, kan føre til komplikationer sekundært til farmakokinetiske interaktioner mellem lægemidlerne. Derfor kan forbehandling med phenobarbital føre til en reduktion i lomustins antitumorvirkning på grund af en accelereret elimination af lomustin, hvilket skyldes induktion af de mikrosomale leverenzzymer.

### **4.6 Graviditet og amning**

#### Graviditet

Lomustine "medac" er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Sikker anvendelse under graviditet er ikke fastslået. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis lægemidlet anvendes under graviditet, eller patienten blive gravid, mens hun tager dette lægemiddel, bør patienten underrettes om den potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

#### Amning

Lomustin er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Amning skal ophøre under behandling med lomustin.

Da lomustin er lipofilt, er det sandsynligt, at det udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med lomustin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Både mænd og kvinder, som er seksuelt aktive, bør anvende sikker antikonception under behandling med lomustin (og mindst 6 måneder efter behandlingen).

Mænd bør informeres om risikoen for irreversibel sterilitet ved behandling med lomustin.

Lomustin kan være mutagent. Mænd, som er i behandling med lomustin, tilrådes derfor ikke at gøre deres partner gravid under behandling og i op til 6 måneder efter behandlingen og at søge rådgivning vedrørende nedfrysning af sæd, før behandlingen påbegyndes, da lomustinbehandling kan føre til irreversibel infertilitet.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er ikke undersøgt.

Lomustine ”medac” kan dog på grund af bivirkningerne kvalme og opkastninger nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Knoglemarvstoksicitet og gastrointestinale symptomer er de mest hyppige og relevante bivirkninger af lomustin.

Listen er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed med følgende kategorier:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), inkl. indberetninger af enkelttilfælde

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b> Meget sjælden	Risiko for sekundær malignitet.
Ikke kendt	Akut leukæmi, myelodysplastisk syndrom.
<b>Blod og lymfesystem</b> Meget almindelig	Knoglemarvstoksicitet i form af trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, anæmi.
<b>Nervesystemet</b> Ikke almindelig	Milde neurologiske symptomer, som apati, desorientering, forvirring og stammen, kan i nogle tilfælde opstå ved kombinationsterapi med andre antineoplastiske stoffer eller strålebehandling.
Ikke kendt	Koordinationsforstyrrelse, sløvhed, dysartri.

<b>Øjne</b> Meget sjælden	Irreversibelt synstab har i enkeltstående tilfælde været rapporteret efter en kombinationsbehandling med lomustin og strålebehandling.
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Sjælden  Ikke kendt	Interstitiel pneumoni og lungefibrose.  Lungeinfiltration.
<b>Mave-tarm-kanalen</b> Meget almindelig  Almindelig	Kvalme, opkastning, appetitløshed.  Stomatit og diarré.
<b>Lever og galdeveje</b> Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden	Leverpåvirkning, som i de fleste tilfælde er mild. Forbigående forhøjelse af leverenzzymer (ASAT, ALAT, LD og basisk fosfatase).  Forbigående stigning i leverenzzymer (SGOT, SGPT, LDH og alkalisk fosfatase).  Kolestatisk ikterus.  Der har været indberetninger om en reversibel type af levertoksicitet, der manifesterer sig ved forhøjet transaminase, alkalisk fosfatase og bilirubin, hos en lille procentdel af de patienter, som har fået lomustin.
<b>Hud og subkutane væv</b> Sjælden	Alopeci.
<b>Nyrer og urinveje</b> Meget sjælden  Ikke kendt	Nyreinsufficiens.  Azotæmi, nyreatrofi, nyresvigt.
<b>Undersøgelser</b> <b>Ikke kendt</b>	Bilirubin i blodet forhøjet.

Hæmatologisk toksicitet: Den hyppigste og mest alvorlige toksicitet ved lomustine er forsinket myelosuppression. Det opstår normalt 4-6 uger efter indgift af lægemidlet og er dosisrelateret. Thrombocytopeni opstår omkring 4 uger efter indgift og vedvarer i 1-2 uger. Leukopeni opstår 5-6 uger efter en dosis lomustine og vedvarer i 1-2 uger. Cirka 65 % af de patienter, der får 130 mg/m<sup>2</sup>, udvikler koncentrationer af hvide blodlegemer på under

5.000 WBC/mm<sup>3</sup>, og 36 % udvikler koncentrationer af hvide blodlegemer på under 3.000/mm<sup>3</sup>.

Thrombocytopeni er generelt mere alvorlig end leukopeni. Begge kan dog være dosisbegrænsende toksiciteter.

Lomustine kan give kumulativ myelosuppression, der er manifesteret ved flere undertrykte indekser eller længere varighed af suppressionen efter gentagne doser. Der er indberettet forekomst af akut leukæmi og knoglemarvsdysplasi hos patienter efter langtidsbehandling med et nitrosourinstof. Anæmi forekommer også, men mindre hyppigt og mindre alvorligt end thrombocytopeni eller leukopeni.

**Lungetoksicitet:** Der er i sjældne tilfælde indberettet lungetoksicitet, som er kendetegnet ved lungeinfiltrater og/eller lungefibrose, i forbindelse med anvendelse af lomustine. Toksicitetens indtræden er sket efter et interval på 6 måneder eller derover fra starten af en behandling med kumulative doser af lomustine, der normalt har været over 1.100 mg/m<sup>2</sup>. Der findes en enkelt indberetning af lungetoksicitet ved en kumulativ dosis på blot 600 mg. Der er indberettet forsinket lungefibrose, der opstår op til 17 år efter behandlingen, hos patienter med intrakranielle tumorer, der fik relaterede nitrosourinstoffer i barndommen og den tidlige ungdom.

**Nefrotoksicitet:** Der er indberettet nyreanomalier bestående af nedsat nyrestørrelse, progressiv azotemi og nyresvigt hos patienter, der får store, kumulative doser, efter længerevarende behandling med lomustine og relaterede nitrosourinstoffer.

**Mave-tarm-kanalen:** Nausea og opkastning kan opstå 3-6 timer efter en oral dosis og varer normalt mindre end 24 timer. Hyppigheden og varigheden kan reduceres, hvis antiemetika anvendes inden dosering og ved at indgive lomustine til fastende patienter.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der har været indberetninger om utilsigtet overdosering af lomustin, inkl. fatale tilfælde. Utilsigtet overdosering har været forbundet med knoglemarvssuppression, mavesmerter, diarré, opkastning, anoreksi, sløvhed, svimmelhed, unormal leverfunktion, hoste og kortåndethed.

#### Symptomer

Symptomer på overdosering inkluderer knoglemarvssuppression, hæmatologisk toksicitet, kvalme og opkastning.

#### Behandling

Overdosering skal behandles umiddelbart med ventrikelskylning.

Der findes ingen specifik antidot for overdosering med lomustin. I tilfælde af en overdosis iværksættes passende understøttende foranstaltninger. Passende bloderstatningsprodukter gives efter behov.

#### **4.10 Udlevering**

A

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 01 AD 02. Antineoplastiske lægemidler, alkyleringsmidler, nitrosourinstoffer.

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanismen menes at være delvis som de alkylerende stoffer og delvis ved at hæmme flere trin i syntesen af nukleinsyre samt hæmme reparationen af enkelt-kæde brud i DNA.

#### **5.2. Farmakokinetiske egenskaber**

Lomustine "medac" absorberes med det samme fra tarmen. Maksimal plasmakoncentration indtræder efter 3 timer ved en peroral dosering på 30-100 mg/m<sup>2</sup>.

Lomustin metaboliseres hurtigt til aktive metabolitter, som har en halveringstid på 6-48 timer. Metabolitterne udskilles hovedsageligt gennem nyrerne, men stoffet kan ikke i sin aktive form påvises i urinen. Lomustin passerer blod-hjernebarrieren.

#### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Lomustin er embryotoksisk og teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved dosisniveauer, der svarer til den humane dosis.

### **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

#### **6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Lactose, hvedestivelse, talcum, magnesiumstearat.

Kapselskal:

Gelatine, titandioxid E171, indigotin E132.

#### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

#### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.



- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**  
Sikkerhedsbeholdere med 20 kapsler.
- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**  
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
medac Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
D-22880 Wedel  
Tyskland
- Repræsentant**  
medac  
Box 120  
432 23 Varberg  
Sverige
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
09119
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
13. oktober 1977
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
15. juni 2021