RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOMUSTINE MEDAC 40 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lomustine ..... 40 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement palliatif ou d'appoint des affections suivantes, habituellement utilisé en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie :

Tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques)
Cancer bronchique à petites cellules
Maladie de Hodgkin (résistante à la chimiothérapie combinée conventionnelle)
Mélanome malin (métastatique)
Lymphome non hodgkinien

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez les patients présentant une fonction médullaire normale et qui reçoivent LOMUSTINE MEDAC 40 mg, gélule comme seule chimiothérapie est une dose unique de 120 à 130 mg/m² toutes les 6 à 8 semaines (ou une dose fractionnée répartie sur 3 jours, par exemple 40 mg/m²/jour). La dose ne doit pas dépasser 130 mg/m².

Chez les personnes présentant une insuffisance médullaire, la dose devra être réduite à 100 mg/m² toutes les 6 semaines.

La posologie sera réduite :

si LOMUSTINE MEDAC est administrée dans le cadre d'un traitement qui entraîne une dépression médullaire ;
en présence d'une leucopénie (leucocytes < 3 000/mm³) ou d'une thrombopénie (plaquettes < 75 000/mm³).

Après la dose initiale, les doses suivantes devront être ajustées en fonction de la réponse hématologique du patient à la dose précédente. Le tableau suivant peut servir de guide pour l'ajustement de la posologie.

Nadir après la dose précédente		**Pourcentage de la dose précédente à administrer**
Leucocytes (/mm³)	**Plaquettes (/mm³)**	
≥ 4 000	≥ 100 000	100 %
3 000–3 999	75 000–99 999	100 %
2 000–2 999	24 000–74 999	70 %
< 2 000	< 25 000	50 %

La dépression médullaire observée après la prise de LOMUSTINE MEDAC est plus durable que celle observée après l'utilisation de moutardes azotées et la normalisation des numérations leucocytaires et plaquettaires peut ne pas être obtenue avant 6 semaines ou plus. Il conviendra d'attendre que les numérations sanguines reviennent à un niveau de 4 000/mm³ (pour les leucocytes) et 100 000/mm³ (pour les plaquettes) avant de renouveler l'administration de LOMUSTINE MEDAC. Les numérations sanguines devront être contrôlées chaque semaine et un délai de 6 semaines minimum devra être respecté avant de renouveler l'administration, car la toxicité hématologique est différée et cumulative.

La dose cumulée maximale de 1 000 mg/m² ne doit pas être dépassée en raison du risque potentiel de fibrose pulmonaire.

Population pédiatrique

La posologie est identique chez l'adulte et chez l'enfant.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de la LOMUSTINE MEDAC chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été établies. Des contrôles périodiques de la fonction rénale devront être réalisés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de la LOMUSTINE MEDAC chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été établies. Des contrôles périodiques de la fonction hépatique devront être réalisés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mode d'administration

LOMUSTINE MEDAC doit être administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes. Les gélules devront être prises de préférence au coucher ou 3 heures après les repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres nitrosourées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
Tumeur n'ayant pas répondu à un précédent traitement par d'autres nitrosourées
Dépression médullaire sévère
Insuffisance rénale sévère
Grossesse, allaitement
Allergie au blé
Administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant une chimiothérapie à base de lomustine doivent être pris en charge par des médecins expérimentés en matière de traitement du cancer. Les numérations sanguines doivent être contrôlées avant le début du traitement et à intervalles rapprochés pendant le traitement (de préférence chaque semaine pendant au moins 6 semaines après une dose ; voir rubrique 4.8).

L'aplasie médullaire différée, en particulier la thrombopénie et la leucopénie, qui peuvent favoriser les saignements et les infections sévères chez un patient déjà fragilisé, est le plus fréquent et le plus sévère des effets toxiques de la lomustine. Les décisions concernant le traitement et la posologie seront dictées principalement par le taux d'hémoglobine, la numération leucocytaire et la numération plaquettaire.

À la posologie recommandée, le délai entre les prises de lomustine ne devra pas être inférieur à 6 semaines.

Les patients doivent recevoir pour instruction stricte de ne pas utiliser des doses de lomustine supérieures à celles recommandées par le médecin et doivent être informés que la lomustine doit être prise sous la forme d'une dose orale unique (ou fractionnée sur trois jours) et qui ne doit pas être renouvelée pendant au moins 6 semaines (voir rubrique 4.2).

La toxicité médullaire de la lomustine est cumulative et un ajustement de la posologie doit donc être envisagé sur la base du nadir des numérations sanguines après la dose précédente (voir le tableau relatif à l'ajustement de la posologie à la rubrique 4.2).

La toxicité pulmonaire de la lomustine semble être liée à la dose (voir rubrique 4.8). Des explorations fonctionnelles respiratoires devront être réalisées avant le début du traitement, puis fréquemment renouvelées pendant le traitement. Les patients dont la capacité vitale forcée (CVF) ou la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) est initialement inférieure à 70 % de la valeur théorique sont particulièrement à risque.

La lomustine pouvant provoquer une dysfonction hépatique, des contrôles périodiques de la fonction hépatique sont recommandés (voir rubrique 4.8).

La fonction rénale devra également être surveillée périodiquement. La dose cumulée maximale ne devra pas dépasser 1 000 mg/m² (voir rubrique 4.8).

Une possible association a été rapportée entre l'utilisation au long cours de nitrosourées et l'apparition de tumeurs malignes secondaires.

Toute manipulation de produits anticancéreux doit se faire avec précaution. Des mesures doivent être prises pour éviter toute exposition, notamment en utilisant un équipement de protection approprié, tel que des gants, et en se lavant les mains à l'eau et au savon après avoir manipulé ces produits.

Pour l'administration de vaccins vivants, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la fin du traitement par la lomustine.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas utiliser ce médicament.

Amidon de blé

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé). Il est considéré comme « sans gluten » et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Une gélule ne contient pas plus de 4 microgrammes de gluten. Les patients allergiques au blé ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation de lomustine en concomitance avec la théophylline ou la cimétidine, un antihistaminique H_2, pourrait potentialiser la toxicité médullaire du médicament.

L'administration concomitante de médicaments antiépileptiques et de chimiothérapies , y compris la LOMUSTINE MEDAC, peut entraîner des complications consécutives aux interactions pharmacocinétiques entre les médicaments. Par exemple, un traitement préalable par le phénobarbital peut conduire à une réduction de l'effet antitumoral de la lomustine due à l'élimination accélérée de la lomustine résultant de l'induction des enzymes microsomales du foie.

Le traitement concomitant par d'autres agents cytostatiques ou par radiothérapie peut amplifier la dépression médullaire associée à la lomustine.

Le risque de maladie vaccinale généralisée mortelle est accru en cas d'administration d'un vaccin contre la fièvre jaune. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de la lomustine, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement par la lomustine et pendant 7 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas procréer au cours du traitement par la lomustine et pendant 4 mois après la fin du traitement.

Grossesse

LOMUSTINE MEDAC est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). La sécurité d'emploi de la lomustine pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si ce médicament est utilisé au cours d'une grossesse ou si une patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, elle devra être informée des risques potentiels pour le fœtus. Il devra être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse.

Allaitement

LOMUSTINE MEDAC est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En raison de son caractère lipophile, il est probable que la lomustine soit excrétée dans le lait maternel. Étant donné qu'il existe un risque potentiel pour l'enfant allaité, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec la lomustine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

La lomustine peut avoir un effet mutagène. Une consultation génétique est recommandée si le patient souhaite avoir des enfants après le traitement par la lomustine. Il est donc conseillé aux hommes traités par la lomustine de ne pas procréer pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après, et de demander conseil concernant la conservation du sperme avant de débuter le traitement, compte tenu de l'infertilité irréversible que le traitement par la lomustine peut éventuellement provoquer.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. LOMUSTINE MEDAC pourrait altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison, par exemple, des nausées et vomissements.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La toxicité médullaire et les symptômes gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents et pertinents de la lomustine.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La liste est présentée par classe de système d'organes et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organes	Fréquence	Terme MedDRA
Infections et infestations	Fréquent	Infection, dont infection opportuniste (zona, par exemple)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Très rare	Tumeurs secondaires, dont leucémie aiguë, et syndrome myélodysplasique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression, pancytopénie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, anémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Coordination anormale, désorientation, léthargie, dysarthrie, ataxie

Classe de système d'organes	Fréquence	Terme MedDRA
	Peu fréquent	Apathie, état de confusion, dysphémie
Affections oculaires	Très rare	Après un traitement combiné à la radiothérapie : cécité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire
	Fréquence indéterminée	Infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements, appétit diminué
	Fréquent	Stomatite, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique
	Rare	Ictère cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Défaillance rénale, lésion rénale
	Fréquence indéterminée	Azotémie, atrophie rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Spermatogenèse anormale, trouble de l'ovulation
Investigations	Fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline)
	Fréquence indéterminée	Bilirubinémie augmentée

Description de certains effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

La toxicité la plus fréquente et la plus grave de la lomustine est une myélosuppression différée ou prolongée. Elle survient habituellement 4 à 6 semaines après l'administration du médicament et est liée à la dose. La thrombopénie survient environ 4 semaines après l'administration et persiste 1 ou 2 semaines à un niveau d'environ 80 000-100 000/mm³. La leucopénie survient 5 à 6 semaines après une dose de lomustine et persiste pendant 1 à 2 semaines.

Chez environ 65 % des patients ayant reçu une dose de 130 mg/m², une numération leucocytaire inférieure à 5 000/mm³ a été observée. Chez 36 %, la numération leucocytaire a chuté en dessous de 3 000/mm³. La thrombopénie est généralement plus sévère que la leucopénie. Cependant, toutes deux peuvent constituer des toxicités dose-limitantes.

La lomustine peut engendrer une myélosuppression cumulative, qui se traduit par une baisse plus importante ou une aplasie prolongée des différentes lignées à la suite d'administrations répétées.

Une anémie peut également survenir, mais elle est moins fréquente et moins sévère que la thrombopénie et la leucopénie.

La survenue d'une leucémie aiguë et d'une dysplasie médullaire a été rapportée chez des patients après un traitement au long cours par nitrosourées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Une toxicité pulmonaire, caractérisée par une infiltration pulmonaire, une pneumonie interstitielle et/ou une fibrose pulmonaire, a été rapportée dans de rares cas avec la lomustine. Le délai d'apparition de cette toxicité a été de 6 mois ou plus après le début du traitement, avec des doses cumulées de lomustine habituellement supérieures à 1 100 mg/m². Dans un cas, une toxicité pulmonaire a été rapportée à une dose cumulée de seulement 600 mg/m².

Des cas de fibrose pulmonaire différée, survenus jusqu'à 17 ans après le traitement, ont été rapportés chez des patients atteints de tumeurs intracrâniennes ayant reçu des nitrosourées apparentées au cours de leur enfance et en début d'adolescence.

Affections gastro-intestinales

Les nausées et vomissements peuvent survenir 3 à 6 heures après une dose orale et durent habituellement moins de 24 heures, et sont suivis d'un appétit diminué pendant 2 à 3 jours. Ces effets sont moins pénibles lorsque le traitement administré toutes les 6 semaines est fractionné en 3 doses prises les 3 premiers jours de chaque période de 6 semaines. Leur fréquence et leur durée peuvent être réduites en administrant des antiémétiques avant la prise et en administrant la lomustine à jeun.

Affections hépatobiliaires

Un type réversible de toxicité hépatique, caractérisée par une augmentation des taux de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine, a été rapporté chez un faible pourcentage des patients traités par la lomustine.

Un effet sur la fonction hépatique, se manifestant par une augmentation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline), est fréquemment observé. Dans la majorité des cas, l'effet est léger. Un ictère cholestatique a été rapporté dans de rares cas.

Affections du rein et des voies urinaires

Des anomalies rénales, comprenant une diminution de taille des reins, une azotémie évolutive et une défaillance rénale, ont été rapportées chez des patients ayant reçu des doses cumulées importantes après un traitement prolongé par la lomustine et des nitrosourées apparentées. La dose cumulée, chez ces patients, était supérieure à 1 500 mg/m². Des lésions rénales ont également été rapportées de façon occasionnelle chez des patients ayant reçu des doses totales plus faibles. Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale cumulée de 1 000 mg/m² maximum de lomustine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés avec la lomustine, y compris des cas fatals.

Symptômes

Le surdosage peut conduire à une amplification des effets indésirables. Il a été associé à une myélosuppression, des douleurs abdominales, une diarrhée, des nausées, des vomissements, un appétit diminué, une léthargie, des vertiges, des anomalies de la fonction hépatique, une toux, un essoufflement et des troubles neurologiques. Dans les cas très sévères, une défaillance multiviscérale peut survenir.

Intervention en urgence

Le surdosage doit être immédiatement pris en charge au moyen d'un lavage gastrique.

Antidote

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de la lomustine. En cas de surdosage, des mesures de soutien appropriées doivent être prises, par exemple une prophylaxie anti-infectieuse. Des produits sanguins de substitution appropriés devront être administrés selon les besoins cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, agents alkylants, nitrosourées, code ATC : L01AD02.

Le mécanisme d'action est, pour partie, celui d'un agent alkylant et, pour partie, lié à l'inhibition de plusieurs étapes de la synthèse des acides nucléiques ainsi qu'à l'inhibition de la réparation des cassures de brin dans les chaînes d'ADN.

La résistance croisée avec les autres nitrosourées est habituelle, mais la résistance croisée avec les agents alkylants conventionnels est plus inhabituelle.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la lomustine n'a pas été déterminée de façon complète.

La lomustine est rapidement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal et soumise à un effet de premier passage (métabolisme présystémique complet), conduisant à la formation de métabolites monohydroxylés, à savoir le trans-4-hydroxy-CCNU et le cis-4-hydroxy-CCNU. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 3 à 4 heures après la prise orale.

Ces métabolites présentent une activité alkylante et sont principalement éliminés par clairance rénale, avec une demi-vie plasmatique d'environ 2 heures, mais avec une importante variabilité d'une personne à l'autre.

Des isocyanates hautement réactifs se forment également, mais leur rôle dans le cadre de l'activité pharmacologique reste à élucider.

Après administration orale de lomustine radiomarquée, aucune lomustine inchangée n'a été détectée. Les concentrations maximales des produits de dégradation marqués sont atteintes environ 3 heures après la prise orale d'une dose de 30 à 100 mg/m². Un métabolite contenant le groupe chloroéthyle avait une demi-vie de 72 heures, tandis qu'un métabolite contenant le groupe cyclohexyle avait une demi-vie terminale de 50 heures. Les produits radiomarqués traversent la barrière hémato-encéphalique après administration orale. Environ 15 à 30 % de la radioactivité mesurée dans le plasma peut être détectée dans le liquide céphalo-rachidien.

5.3. Données de sécurité préclinique

La lomustine est embryotoxique et tératogène chez le rat et elle est embryotoxique chez le lapin à des niveaux de dose équivalents à la dose humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose anhydre, amidon de blé, talc, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de sécurité en plastique contenant 5 gélules.

Flacon de sécurité en plastique contenant 20 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTRASSE 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

34009 302 711 9 3 : 5 gélules en flacon (plastique).
34009 550 926 6 7 : 20 gélules en flacon (plastique).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

08/12/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.