

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cecenu® 40 mg Kapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel Cecenu enthält 40 mg Lomustin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose (100 mg), Weizenstärke (40 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt:

- zur krankheitslindernden (palliativen) Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren,
- bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapie-schemata nicht mehr wirken,
- bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) sowie
- bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Cecenu sollte nur von einem erfahrenen Onkologen vorgenommen werden, wobei eine Überwachung des Blutbildes sowie der Leber- und der Nierenfunktion notwendig ist.

Dosierung

Vor jeder Wiederholung der Cecenu-Verabreichung ist ein Blutbild anzufertigen und die Dosierung anzupassen. Eine kumulative Knochenmarktoxizität, besonders für Thrombozyten, kann eine Verlängerung des behandlungsfreien Intervalls notwendig machen.

Die kumulative Gesamtdosis soll 1.000 mg Lomustin/m² Körperoberfläche nicht erreichen, da die Gefahr einer Lungenfibrose besteht.

Soweit nicht anders in der Kombinationstherapie verordnet:

70 – 100 mg/m² Körperoberfläche
(= 1,6 – 2,3 mg/kg Körpergewicht)
alle 6 Wochen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Cecenu soll vorzugsweise abends vor dem Schlafengehen oder drei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Eine prophylaktische antiemetische Therapie ist ratsam.

Dauer der Anwendung

Die Anweisungen unter Dosierung sind genauestens zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e), andere Nitrosoharnstoffderivate, Weizenstärke oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft.
- Starke Reduktion der Thrombozyten- und Leukozytenwerte.
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion.
- Gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff oder anderen Lebendimpfstoffen ist kontraindiziert in immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Cecenu sollte nur von erfahrenen Onkologen vorgenommen werden.

Verzögerte Knochenmarksschädigung, besonders Thrombozytopenie und Leukopenie, die zu Blutungen und ausufernden Infektionen in bereits gefährdeten Patienten beitragen kann, gehört zu den häufigsten und schwersten Nebenwirkungen von Lomustin.

Eine Blutwertkontrolle sollte im wöchentlichen Abstand, bis einschließlich 6 Wochen nach einer Gabe erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). In der empfohlenen Dosis darf Cecenu nicht häufiger als in einem 6-Wochen-Turnus gegeben werden.

Patienten müssen ausdrücklich darauf hingewiesen werden, nur die vom Arzt verordnete Dosis einzunehmen. Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass Cecenu als einzelne orale Dosis im Abstand von 6 Wochen eingenommen werden soll.

Die Knochenmarktoxizität von Cecenu ist kumulativ, daher muss eine Dosisanpassung anhand des Nadirs der vorherigen Dosis erfolgen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die erniedrigte Thrombozyten- oder Leukozytenwerte aufweisen, des Weiteren bei Patienten mit verminderten Erythrozyten.

Die Lungentoxizität für Lomustin scheint dosisabhängig zu sein (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn sollte daher eine komplette Lungenuntersuchung durchgeführt werden und während der Behandlung sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Lunge angeraten. Patienten mit einem Ausgangswert von unter 70% der forcierten Vitalkapazität oder des Kohlenmonoxid-Transferfaktors sind besonders gefährdet.

Da Lomustin in Verdacht steht, Leberfunktionsstörungen zu verursachen, wird empfohlen regelmäßige Leberfunktionstests durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Berichten zufolge steht die Langzeitanwendung von Nitrosoharnstoffen möglicherweise mit der Entwicklung sekundärer bösartiger Erkrankungen in Verbindung.

Beim Umgang mit zytostatisch wirksamen Substanzen ist grundsätzlich Vorsicht geboten. Es sollten Maßnahmen ergriffen wer-

den, um eine Exposition zu vermeiden; diese beinhalten das Tragen von Schutzhandschuhen und das Händewaschen mit Seife nach der Handhabung solcher Produkte.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cecenu nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält nur sehr geringe Mengen Gluten (aus Weizenstärke). Es ist als glutenfrei zu betrachten und gilt als verträglich für Patienten, die an Zöliakie leiden. Eine Kapsel enthält nicht mehr als 4 Mikrogramm Gluten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Gabe von Antiepileptika oder anderen Chemotherapeutika mit Cecenu kann zu Komplikationen aufgrund pharmakokinetischer Interaktionen führen. Durch andere Zytostatika kann die Knochenmarktoxizität von Cecenu verstärkt werden. Eine Kreuzresistenz mit anderen alkylierenden Substanzen kann derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Ein Anstieg der Knochenmarktoxizität kann in Einzelfällen auch bei gleichzeitiger Einnahme von Cecenu-Kapseln mit Theophyllin oder mit dem H₂-Antihistaminikum Cimetidin erfolgen.

Eine Vorbehandlung mit Phenobarbital kann aufgrund einer beschleunigten Elimination durch die Induktion mikrosomaler Leberenzyme zu einer Verminderung der Antitumorwirkung von Cecenu führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung der Gelbfieberschutzimpfung mit Lomustin kann es zu schwersten systemischen Impfkomplicationen kommen. Die Anwendung von Lebendimpfungen bei immunsupprimierten Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Über die sichere Anwendung von Lomustin in der Schwangerschaft gibt es keine Informationen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Cecenu ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Aufgrund seines lipophilen Charakters geht Lomustin wahrscheinlich in die Muttermilch über. Während der Behandlung darf aufgrund des potentiellen Risikos für das Kind

nicht gestillt werden. Bei Patientinnen, die stillen möchten, muss eine Nutzen-Risiko-Bewertung bezüglich des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter durchgeführt werden. Anhand dieser Bewertung muss eine Entscheidung über den Abbruch des Stillens oder den Abbruch der Therapie der Mutter getroffen werden.

Fertilität

Lomustin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Lomustin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Lomustin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine speziellen Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Cecenu-Kapseln können jedoch indirekt durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Bedienung von Maschinen führen. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Am häufigsten treten Myelosuppression und Übelkeit/Erbrechen auf.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Über sekundäre Malignome wie sekundäre Leukämien und myelodysplastische Syndrome, wurde nach Langzeittherapie in Einzelfällen berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine verzögerte hämatologische Toxizität ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Lomustin. Sie tritt in der Regel 4–6 Wochen nach der Einnahme auf und ist dosisabhängig. Es kann eine Panzytopenie mit Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie auftreten. Die Thrombozytopenie tritt in der Regel 4–5 Wochen nach dem Beginn der Therapie auf und hält 1–2 Wochen an. Eine Neutropenie tritt in der Regel nach 5–6 Wochen auf und hält 1–2 Wochen an. Die hämatologische Toxizität kann kumulativ sein und führt im Verlauf der Therapie zu verstärkt reduzierten Leukozyten und Thrombozyten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten: Sekundäre Malignome, wie sekundäre Leukämien, myelodysplastische Syndrome
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Myelosuppression, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Apathie, Desorientierung, Ataxie, Stottern Nicht bekannt: Koordinationsstörungen, Lethargie, Dysarthrie
Augenerkrankungen	Sehr selten: In Kombination mit einer Strahlentherapie irreversible Schädigung des Sehnervs
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose Nicht bekannt: Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie Selten: Diarrhö, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Leichte Leberfunktionsstörungen Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme (ASAT, ALAT, LDH, alkalische Phosphatase) Selten: Cholestatischer Ikterus, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten: Alopezie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Nierenschäden, Nierenversagen Nicht bekannt: Azotaemie, Atrophie der Niere
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Fieber
Untersuchungen	Nicht bekannt: Bilirubin im Blut erhöht

Annähernd 65% der Patienten, die eine Dosis von 130 mg/m² erhielten, zeigten im weißen Blutbild Werte von unter 5.000 WBC/mm³. 36% zeigten einen WBC von unter 3.000/mm³. Thrombozytopenie äußert sich generell schwerwiegender als Leukopenie, beides sind jedoch dosislimitierende Nebenwirkungen.

Lomustin kann zu kumulativer Knochenmarksdepression führen, die sich in stärker erniedrigten Werten oder längerer Dauer der Suppression nach wiederholten Dosen äußert.

Über das Auftreten von akuten Leukämien und Knochenmarksdysplasien wurde in Patienten unter Langzeittherapie mit Nitrosoharnstoffen berichtet.

Anämie kann ebenfalls auftreten, ist aber insgesamt nicht so häufig und weniger schwerwiegend, verglichen mit Thrombozytopenie und Leukopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich mäßige neurologische Symptome, wie Apathie, Desorientierung, Ataxie und Stottern. Meist treten diese Sympto-

me bei Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen oder Bestrahlung auf.

Augenerkrankungen

Sehr selten kann in Kombination mit einer Strahlentherapie eine irreversible Schädigung des Sehnervs auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Lungentoxizität, charakterisiert durch pulmonale Infiltration, interstitielle Pneumonie oder Lungenfibrose tritt selten auf. Über das Auftreten von Toxizitäten wurde nach einem Anwendungszeitraum von 6 Monaten oder länger nach Beginn der Therapie, mit kumulativen Dosen über 1.100 mg/m² berichtet. Es gibt einen Bericht über pulmonale Toxizität nach einer kumulativen Dosis von nur 600 mg.

Berichte von Patienten mit intrakraniellen Tumoren, die Nitrosoharnstoffe während ihrer Kindheit und im frühen Erwachsenenalter eingenommen haben, beschreiben das Auftreten von Lungenfibrosen bis zu 17 Jahre nach der Therapie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Übelkeit und Erbrechen treten sehr häufig 3 bis 6 Stunden nach Lomustingabe auf und halten 1–2 Tage an, gefolgt von Anorexie für 2–3 Tage. Bei Verteilung der 6-wöchentlichen Dosis auf 3 Dosen in den ersten Tagen der 6-wöchentlichen Periode können diese Nebenwirkungen milder ausfallen. Normalerweise ist die gastrointestinale Verträglichkeit gut, wenn vorsorglich Antiemetika gegeben werden und wenn der Patient Lomustin auf nüchternen Magen einnimmt. Seltener treten Diarrhö und Stomatitis auf.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig treten milde Leberfunktionsstörungen auf. Gelegentlich wird eine meist vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (SGOT, SGPT, LDH oder Alkalische Phosphatase oder der Bilirubinwerte) beobachtet. Selten kommt es zu einem cholestatischen Ikterus oder zu einem Leberversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten tritt eine Alopezie auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nierenschäden, wie Abnahme der Nierengröße und progressive Azotämie wurden in Patienten mit hohen kumulativen Dosen unter Langzeittherapie berichtet. Gelegentlich wurde nach längerer Therapie mit Lomustin über Nierenversagen berichtet. Die kumulative Dosis war in diesen Fällen höher als 1.500 mg/m². Ein Auftreten bei niedrigeren Dosen ist jedoch nicht ausgeschlossen, da es Berichte über Patienten mit Nierenschädigung bei niedrigeren Dosen gibt. Daher sollte eine maximale Lomustindosis von 1.000 mg/m² nicht überschritten werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig treten Fieber und Infektionen als Folge der Myelosuppression auf.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Überdosierungen von Lomustin mit fatalem Ausgang berichtet.

Überdosierungen von Cecenu können zu Verstärkungen der Nebenwirkungen führen. Im Vordergrund steht hierbei eine ausgeprägte Myelosuppression, insbesondere Leukopenie und Thrombozytopenie. Weiterhin können Störungen im Gastrointestinaltrakt, Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Anorexie, Lethargie oder Abgeschlagenheit, Leberfunktionsstörungen, Husten oder Atemnot und neurologische Störungen

auftreten. In sehr schweren Fällen kann es zu einem Multiorganversagen kommen.

Bei einer Überdosierung ist die Therapie sofort abzusetzen und symptomatische Maßnahmen einzuleiten. Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Als supportive Maßnahme sollte eine Infektionsprophylaxe in Betracht gezogen werden. In schweren Fällen ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lomustin ist ein zytostatisch wirksames Nitrosostoffderivat aus der Reihe der alkylierenden Substanzen, ATC-Code: L01A D02

Der Cecenu-Wirkstoff Lomustin zerfällt unter physiologischen Bedingungen in ein Alkyldiazohydroxid und ein Alkylisocyanat. Ersteres wirkt alkylierend auf die Cytosin- und Guaninmoleküle der DNS und führt zu DNS-Zwischenstrangvernetzungen. Das Alkylisocyanat reagiert unter Carbamoylierung mit zelleigenen Proteinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cecenu wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und rasch metabolisiert. Die Abnahme der Chlorethyl-Gruppe im Plasma zeigt einen einphasigen Verlauf mit einer Halbwertszeit von 72 Stunden. Der Cyclohexyl-Rest nimmt biphasisch mit $t_{1/2\alpha}$ von 4 Stunden und $t_{1/2\beta}$ von 50 Stunden ab. Der Cyclohexylteil wird zu 60 % an Plasmaproteine gebunden. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Cecenu wird die Blut-Hirnschranke überwunden. Ca. 15–30 % der gemessenen Radioaktivität im Plasma wird in der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen.

Es wurden erhöhte Konzentrationen an Cecenu in der Gallenflüssigkeit, Leber, Lunge und Nieren gefunden. Die Ausscheidung der Cecenu-Abbauprodukte erfolgt zum größten Teil über die Niere.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Lomustin weist im Tierversuch keine weiteren toxischen Erscheinungen auf, die nicht aus der Klinik bekannt sind.

Reproduktionstoxizität

Lomustin wirkt embryotoxisch und teratogen in Ratten und embryotoxisch in Kaninchen in Dosen, die der beim Menschen angewandten Dosis entsprechen. Lomustin beeinflusst die Fertilität männlicher Tiere negativ unter Dosen, die ähnlich der humantherapeutischen Dosis sind.

Mutagenität und Kanzerogenität

Für Lomustin konnte ein mutagenes Potential nachgewiesen werden. In Langzeitversuchen an Ratten und Mäusen weist Lomustin ein kanzerogenes Potential auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Weizenstärke, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid, Indigocarmin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bei sachgemäßer Lagerung ist Cecenu drei Jahre lang haltbar.

Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalverpackung mit 5 Kapseln
Originalverpackung mit 20 Kapseln
Originalverpackung mit 50 Kapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel

Telefon: +49 (0)4103 8006-0
Telefax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

982.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. Mai 2001

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt