

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lomustine medac 40 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller lomustin 40 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapseln är blå.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palliativ eller tilläggsbehandling, vanligen i kombination med radioterapi och/eller kirurgi eller som del av regimer med flera läkemedel vid:

- Hjärntumörer (primär eller metastaserad)
- Småcellig lungcancer
- Hodgkins sjukdom (resistent mot konventionell kombinationskemoterapi)
- Malignt melanom (metastaserad)
- Non-Hodgkins sjukdom

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen hos patienter med normalt fungerande benmärg som tar Lomustine medac som enda kemoterapi är 120-130 mg/m² som singeldos var sjätte till åttonde vecka (eller som en dos fördelad över 3 dagar, t ex 40 mg/m²/dag). Dosen får ej överstiga 130 mg/m².

Hos personer med nedsatt benmärgsfunktion bör dosen reduceras till 100 mg/m² var 6:e vecka.

Doseringen ska minskas

- om Lomustine medac ges som del av en regim med andra medel som sätter ned benmärgsfunktionen
- vid leukopeni under 3 000/mm³ eller trombocytopeni under 75 000/mm³.

Doser efter den initiala dosen bör justeras beroende på patientens hematologiska svar på föregående dos. Nedanstående schema föreslås som vägledning vid dosjustering.

Lägsta antal efter tidigare dos		Procent av tidigare dos som bör ges
Leukocyter (/mm ³)	Trombocyter (/mm ³)	
≥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 %

Benmärgsdepression efter Lomustine medac består längre än efter kvävesenap och återhämtningen av antalet vita blodkroppar och blodplättar kan dröja upp till sex veckor eller längre. Blodvärden ska låtas återhämtas till 4 000/mm³ (vita blodkroppar) och 100 000/mm³ (blodplättar) innan dosering av Lomustine medac upprepas. Blodstatus bör kontrolleras varje vecka och upprepade kurer bör inte ges före 6 veckor, eftersom den hematologiska toxiciteten är fördröjd och kumulativ.

Maximal kumulativ dos på 1 000 mg/m² får inte överskridas p g a eventuell risk för lungfibros.

Pediatrisk population

Doseringen är densamma hos vuxna och barn.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt av lomustin hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts. Njurfunktionsprover bör kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av lomustin hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Leverfunktionsprover bör kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administreringssätt

Lomustine medac ges oralt. Kapslarna tas företrädesvis vid sänggåendet eller tre timmar efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare misslyckat svar vid behandling av tumör med andra nitrosureaföreningar
- Allvarlig benmärgsdepression eller njurfunktionsnedsättning
- Celiaki eller veteallergi
- Samtidig användning av vaccin mot gula febern eller andra levande vacciner till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.5)
- Graviditet
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som får Lomustine medac som kemoterapi ska behandlas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Blodkroppsräkning ska ske innan behandling påbörjas och med regelbundna intervall under behandling (företrädesvis en gång i veckan i minst 6 veckor efter en dos; se avsnitt 4.8). Vid den rekommenderade dosen bör lomustinkurerna inte ges oftare än var 6:e vecka.

Sen benmärgssuppression, särskilt trombocytopeni och leukopeni, som kan bidra till blödning och svåra infektioner hos en patient som redan är immunsupprimerad är den vanligaste och svåraste av lomustins toxiska effekter. Behandling och dosering styrs huvudsakligen av värdena för hemoglobin, vita blodkroppar och blodplättar.

Den hematologiska toxiciteten kan ackumuleras och gradvis leda till lägre antal vita blodkroppar och blodplättar om läkemedlet ges upprepade gånger. Därför måste dosen avvägas utifrån blodvärdenas bottenläge från tidigare dos och försiktighet bör iaktas när lomustin ges till patienter med sänkta halter av cirkulerande blodplättar, vita blodkroppar och röda blodkroppar.

Patienterna måste strikt instrueras att inte använda högre doser av lomustin än vad läkaren rekommenderar och ska upplysas om att lomustin tas som oral enkeldos (eller som en delad dos under tre dagar) och inte ska tas igen förrän tidigast efter 6 veckor (se avsnitt 4.2).

Eftersom lomustin kan ge nedsatt leverfunktion bör leverfunktionen kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör också kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.8), eftersom nedsatt njurfunktion har rapporterats i enskilda fall efter långvarig behandling med lomustin och höga ackumulerade doser. Den maximala ackumulerade dosen bör därför inte överstiga 1 000 mg/m².

Lungtoxicitet orsakad av lomustin verkar vara dosberoende (se avsnitt 4.8). Undersökning av lungfunktionens utgångsnivå bör göras tillsammans med täta tester av lungfunktionen under behandlingen. Patienter med ett utgångsvärde under 70 % av den förväntade forcerade vitalkapaciteten (FVC) eller diffusionskapaciteten för kolmonoxid (DLco) löper särskild risk.

Det har rapporterats att långvarig användning av nitrosoureatföreningar möjligen kan ha ett samband med utvecklingen av sekundär malignitet (till exempel sekundär leukemi) hos behandlade patienter.

Kvinnliga och manliga patienter i barnafödande ålder ska använda kontraceptiva medel under behandling och under minst 6 månader efter avslutad behandling. Män bör informeras om risken för irreversibel infertilitet i samband med lomustinbehandling (se avsnitt 4.6).

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Cancerläkemedel måste alltid hanteras med största försiktighet. Åtgärder bör vidtas för att undvika exponering. Detta innebär att använda lämplig utrustning, till exempel använda skyddshandskar, och tvätta händerna med tvål och vatten efter hantering av sådana produkter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Användning av vaccin mot gula febern ger en ökad risk för dödlig, systemisk vaccinsjukdom. Levande vacciner är kontraindicerade för patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.3)

Då teofyllin eller H²-antihistaminet cimetidin ges tillsammans med Lomustine medac har ökad benmärgsdepression observerats i enstaka fall.

Samtidig användning av epilepsiläkemedel och cytostatika, inklusive lomustin, kan leda till komplikationer till följd av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen. Till exempel kan förbehandling med fenobarbital leda till reduktion av antitumöraktiviteten p g a accelererad eliminering av Lomustine medac orsakad av mikrosomal leverenzyminduktion. Samtidig behandling med andra cytostatika kan öka den benmärgsdepression som orsakas av Lomustine medac.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lomustine medac är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet under graviditet har inte fastställts för lomustin. Det har visats att lomustin är embryotoxiskt och teratogent i råttstudier och embryotoxiskt i kaninstudier vid doser som motsvarar humandos. Om detta läkemedel används under

graviditet, eller om patienten blir gravid när hon tar (får) detta läkemedel, ska patienten informeras om riskerna för fostret. Kvinnor i barnafödande ålder bör tillrådas att undvika graviditet.

Amning

Lomustine medac är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). På grund av lomustins lipofila natur, är det sannolikt att det utsöndras i bröstmjölk. Det finns en potentiell risk för det ammade barnet. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta lomustinbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Lomustin kan ha en mutagen effekt. Män som behandlas med lomustin tillråds därför att inte skaffa barn under behandlingen och upp till 6 månader efteråt, och att undersöka möjligheterna att bevara sin sperma innan behandlingen påbörjas, eftersom det finns risk för att lomustinbehandlingen orsakar irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts, men Lomustine medac kapslar kan ha negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t ex på grund av illamående och kräkningar.

4.8 Biverkningar

Förteckningen är indelad efter system-/organklass och frekvens

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

System-/organ-klass	Frekvens	MedDRA-term
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Mycket sällsynta	Sekundär malignitet
	Ingen känd frekvens	Akut leukemi, myelodysplastiskt syndrom
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Benmärgsdepression, t ex trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mindre vanliga	Vid kombinationsbehandling: Apati, orienteringssvårigheter, förvirringstillstånd, stamning
	Ingen känd frekvens	Onormal koordination, letargi, dysartri
<i>Ögon</i>	Mycket sällsynta	Efter kombinationsbehandling med strålning: bestående förlust av synförmågan
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Lungfibros Interstitiell pneumoni,
	Ingen känd frekvens	Lunginfiltration
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, anorexi

	Vanliga	Stomatit, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Nedsatt leverfunktion (vanligen övergående), Övergående förhöjda nivåer av leverenzym (ASAT, ALAT, LDH och alkaliskt fosfatas)
	Sällsynta	Kolestatisk ikterus
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mycket sällsynta	Alopeci
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Njursvikt
	Ingen känd frekvens	Azotemi, njuratrofi, njurskada
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Ökad blodkoncentration av bilirubin

Blodet och lymfsystemet

Den vanligaste och svåraste toxiska effekten av lomustin är sen myelosuppression i form av trombocytopeni, leukopeni med neutropeni samt anemi. Den uppkommer vanligen fyra till sex veckor efter tillförsel av läkemedlet och är dosberoende. Frekvenssiffror mellan 15 och 54 % förekommer beroende på vilken kombinationsregim som används. Benmärgstoxiciteten är ofta långvarig. Trombocytopeni uppträder cirka fyra veckor efter given dos av Lomustine medac och kvarstår en eller två veckor vid en nivå på cirka 80,000 – 100,000/mm³. Leukopeni uppträder efter fem till sex veckor och kvarstår i en eller två veckor.

Antalet vita blodkroppar är under 5 000/mm³ för cirka 65 % av de patienter som får 130 mg/m². För 36 % av patienterna var antalet vita blodkroppar under 3 000/mm³. Trombocytopeni är i allmänhet ett svårare sjukdomstillstånd än leukopeni. Men båda tillstånden uppvisar dosbegränsande toxicitet. Lomustin kan ge upphov till kumulativ myelosuppression, som visar sig genom lägre indexvärden eller en mer långvarig suppression efter upprepade doser.

Det har rapporterats att patienter har utvecklat akut leukemi och benmärgscancer efter långvarig behandling med nitrosureaföreningar.

Anemi förekommer också, men är inte lika vanlig och inte lika svår som trombocytopeni eller leukopeni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Lungtoxicitet, kännetecknad av lunginfiltrat och/eller fibros, i samband med lomustin har rapporterats i sällsynta fall. Toxiciteten har uppkommit efter ett intervall på sex månader eller mer från behandlingens början vanligen vid kumulativa doser av lomustin över 1 100 mg/m². Det finns en rapport angående lungtoxicitet vid en kumulativ dos på endast 600 mg.

En sen debut av lungfibros, upp till 17 år efter behandling, har rapporterats hos patienter med interkraniala tumörer som fick nitrosourea-föreningar under barndomen och tidig ungdom.

Magtarmkanalen

Gastrointestinala biverkningar förekommer i varierande grad (3-71 %). Illamående och kräkningar uppträder vanligen tre till sex timmar efter en full engångsdos av Lomustine medac och varar mindre än 24 timmar, följt av anorexia i två till tre dagar. Effekterna blir mindre besvärliga om dosen för sex veckor delas upp i tre omgångar och ges under de första tre dagarna av varje sexveckorsperiod. Den gastrointestinala toleransen är vanligen god om antiemetika (t ex metoklopramid eller klorpromazin) ges före dosering och genom tillförsel av lomustin till fastande patienter. Påverkan på leverfunktionen är vanlig (se allmänna kommentarer). I de flesta fall är denna påverkan mild. Kolestatisk hepatit har rapporterats i sällsynta fall. Tillfälligt förhöjda nivåer av leverenzym (ASAT, ALAT, LDH och alkalinfosfatas) är vanliga.

Vanligtvis besväras patienterna av stomatit och diarré.

Lever och gallvägar

En reversibel form av levertoxicitet, som visar sig genom ökade halter av transaminas, alkaliskt fosfatas och bilirubin har upptäckts hos en liten procentuell andel av de patienter som får lomustin.

Njurar och urinvägar

Det förekommer rapporter om njurabnormiteter i form av minskad njurstorlek, progressiv azotemi och njursvikt hos patienter som får stora kumulativa doser efter långvarig behandling med lomustin och liknande nitrosoureaföreningar. Det finns också enstaka rapporter om njurskador hos patienter som får lägre totaldos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det har förekommit rapporter om oavsiktlig överdosering av lomustin, inklusive fall med dödlig utgång.

Symptom

Vid oavsiktlig överdosering kan benmärgstoxicitet, buksmärta, diarré, illamående och kräkning, anorexi, letargi, yrsel, onormal leverfunktion, hosta och andfåddhet uppträda.

Akutrutiner

Överdoser ska behandlas omedelbart med ventrikelsköljning.

Antidot

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med Lomustine medac. Behandlingen är symptomatisk och stödjande. Lämpliga blodersättningsprodukter ges efter kliniskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, alkylerande medel, ATC-kod: L01A D02

Verkningsmekanismen är dels som ett alkylerande medel och dels genom inhibering av flera steg i nukleinsyrasyntesen samt inhibering av reparationen av brott på strängarna i DNA-kedjorna. Korsresistens med andra nitrosoureaföreningar är vanligt men korsresistens med konventionella alkylerande medel är mindre vanligt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos lomustin är inte fullständigt kända.

Lomustin absorberas snabbt från matsmältningsapparaten och genomgår en fullständig nedbrytning till monohydroxylaterade metaboliter, nämligen trans-4-hydroxy-CCNU och cis-4-hydroxy-CCNU. De högsta plasmakoncentrationerna uppnås 3-4 timmar efter oralt intag. Dessa metaboliter har alkylerande aktivitet och utsöndras huvudsakligen genom njurarna med en halveringstid i plasma på

spc (SE) Lomustine medac 40 mg hard capsule

National version: 03/2024

cirka 2 timmar, med stora variationer mellan olika individer. Högreaktiva isocyanater bildas också, men deras roll för den farmakologiska aktiviteten är ännu inte klargjord. Efter administrering av radiomärkt lomustin nås de högsta koncentrationerna av de märkta produkterna cirka 3 timmar efter en oral dos på 30-100 mg/m². De radiomärkta produkterna passerar blod-hjärnbarriären efter oral administrering. Cirka 15 till 30 % av den radioaktivitet som uppmäts i plasma kan detekteras i cerebrospinalvätskan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vattenfri laktos

Vetestärkelse

Talk

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid E171

Indigokarmin E132

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Säkerhetsförsluten plastburk innehållande 5 kapslar.

Säkerhetsförsluten plastburk innehållande 20 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

spc (SE) Lomustine medac 40 mg hard capsule

National version: 03/2024

22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1978-03-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-14