VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lomustine medac 40 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 40 mg lomustiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi, vedetön; vehnätärkkelys.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lomustine medac on tarkoitettu palliatiiviseen tai täydennyshoitoon yleensä yhdistettynä sädehoitoon - ja/tai kirurgiseen hoitoon osana monilääkehoitoa seuraavissa käyttöaiheissa:

- Aivokasvaimet (primaariset tai metastasoituneet)
- Keuhkosyöpä (erityisesti pienisoluinen karsinooma)
- Hodgkinin tauti (tavanomaiselle yhdistelmäsolunsalpaajahoidolle resistentti muoto)
- Maligni melanooma (metastasoitunut)

Lomustine medac -hoidosta voi olla myös hyötyä toissijaisena hoitona non-Hodgkin-lymfooman, myelomatoosin, ruoansulatuskanavan kasvainten sekä munuais-, kives-, munasarja-, kohdunkaula- ja rintasyövän hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lomustine medac -hoitoa ainoana solunsalpaajahoitona saavilla potilailla, joiden luuydin toimii normaalisti, suositusannos on 120–130 mg/m² kerta-annoksena 6–8 viikon välein.

Annosta pienennetään
- jos Lomustine medac -valmistetta annetaan osana lääkehoitoa, johon kuuluu muita luuydindepressiota aiheuttavia lääkevalmisteita
- potilailla, joiden leukopenia on alle 3 000/mm³ tai trombosytopenia alle 75 000/mm³.

Luuydindepressio Lomustine medac -hoidon jälkeen kestää kauemmin kuin typpisinappikaasuja käytettäessä, ja valkosolujen ja verihiutaleiden määrät saattavat nousta vasta aikaisintaan kuuden viikon kuluttua. Jos veriarvot ovat laskeneet yllä mainittujen arvojen alapuolelle, on niiden annettava

nousta tasolle 4 000/mm³ (valkosolut) ja 100 000/mm³ (verihiutaleet) ennen uuden Lomustine medac -annoksen antamista.

Pediatriset potilaat
Lomustine medac -hoidon antamista muista pahanlaatuisista kasvaimista kuin aivokasvaimista kärsiville lapsille pitäisi rajoittaa vain erikoisklinikkoihin ja poikkeustapauksiin. Samoin kuin aikuisilla, annostus lapsilla perustuu kehon pinta-alaan (120-130 mg/m² 6–8 viikon välein).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta
Lomustiinin turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Munuaisten toimintakokeita pitää seurata säännöllisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta
Lomustiinin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole varmistettu. Maksan toimintakokeita pitää seurata säännöllisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Antotapa

Lomustine medac annetaan suun kautta. Kapseleita ei saa avata ja ne tulee niellä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille nitrosoureoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kasvaimen aikaisemmin puuttunut vaste muille nitrosoureoille
- Vaikea luuydindepressio
- Vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta
- Raskaus, imetys
- Vehnäallergia
- Keltakuumerokotteen tai muiden elävien rokotteiden samanaikainen käyttö immunosuppressoiduilla potilailla (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lomustiinisolunsalpaajahoitoa saavien potilaiden tulee olla syövän hoidossa kokeneiden lääkärien hoidossa. Veriarvoja tulee tarkkailla ennen tämän lääkevalmisteen aloittamista sekä tihein väliajoin hoidon aikana (mieluiten viikoittain vähintään 6 viikon ajan annoksen jälkeen; ks. kohta 4.8). Viivästynyt luuydinsuppressio, etenkin trombosytopenia ja leukopenia, mikä saattaa altistaa verenvuodolle ja vaikeille infektioille potilaat, joiden yleinen terveydentila on jo muutenkin heikentynyt, on lomustiinin toksisista vaikutuksista kaikkein yleisin ja vaikein. Hoito ja annoksen koko perustuu pääasiassa hemoglobiini- sekä valkosolu- ja verihiutalearvoihin.

Suositellulla annostuksella lomustiinia ei pidä antaa useammin kuin 6 viikon välein.

Potilaita on neuvottava selkeästi olemaan käyttämättä suurempia lomustiini-annoksia kuin mitä lääkäri on suositellut, ja heille pitää kertoa, että lomustiini otetaan kerta-annoksena suun kautta, eikä uutta annosta pidä ottaa vähintään 6 viikkoon (ks. kohta 4.2).

Lomustiinin luuytimeen kohdistuva toksisuus on kumulatiivista, ja annoksen säätämistä on tästä syystä harkittava aikaisemman annoksen jälkeisten alimpien veriarvojen perusteella.

Lomustiinin aiheuttama keuhkotoksisuus näyttää olevan yhteydessä annokseen (ks. kohta 4.8). Keuhkofunktiotutkimuksia on tehtävä hoitoa edeltävästi sekä tihein välein hoidon aikana. Potilaat, joiden hoitoa edeltävä nopea vitaalikapasiteetti (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLco) on alle 70% normaaliarvosta, ovat erityisen riskialttiita.

Koska lomustiini saattaa aiheuttaa maksan toimintahäiriön, maksan toimintaa suositellaan seuraamaan ajoittain (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toimintakokeet pitää myös arvioida ajoittain. Kumulatiivinen enimmäisannos ei saa ylittää 1 000 mg/m^2 (ks. kohta 4.8).

Pitkäaikaisen nitrosoureoiden käytön on raportoitu olevan mahdollisesti yhteydessä sekundaaristen kasvainten kehittymiseen.

Varovaisuutta on noudatetettava aina, kun käsitellään syöpälääkevalmisteita. Toimenpiteisiin on ryhdyttävä altistumisen välttämiseksi. Tähän kuuluvat asianmukaisen suojavaatetuksen, kuten käsineiden, käyttö sekä käsien pesu saippualla ja vedellä kyseisten valmisteiden käsittelyn jälkeen.

Elävien rokotteiden antamista potilaille ei suositella, ennen kuin lomustiinihoidon päättymisestä on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Apuaineet

Laktoosi
Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Vehnätärkkelys
Tämä lääkevalmiste sisältää vain hyvin vähäisiä määriä gluteenia (vehnätärkkelyksestä) ja sen katsotaan olevan ”gluteeniton”. On hyvin epätodennäköistä, että tämän valmisteen käytöstä aiheutuisi haittaa, jos sinulla on keliakia. Yksi kapseli sisältää enintään 4 mikrogrammaa gluteenia. Potilaiden, joilla on vehnäallergia, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Lomustiinin käyttö yhdessä teofylliinin tai H_2–reseptoriantagonistin simetidiinin kanssa voi voimistaa luuytimen depressiota.

Epilepsialääkevalmisteiden ja solunsalpaajavalmisteiden, myös lomustiinin, samanaikainen anto voi johtaa näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista johtuviin komplikaatioihin. Esimerkiksi esihoito fenobarbitaalilla voi johtaa lomustiinin alentuneeseen antituumoriseen vaikutukseen lomustiinin nopeutuneen eliminaation vuoksi, joka johtuu mikrosomaalisten maksaentsyymien induktiosta.

Samanaikainen hoito muilla solunsalpaajilla tai sädehoidolla voi voimistaa lomustiinin aiheuttamaa luuydindepressiota.

On olemassa lisääntynyt yleistyneen, jopa kuolemaan johtavan sairauden riski keltakuumerokotteen käytön yhteydessä. Elävät rokotteet ovat vasta-aiheisia immunosuppressoiduilla potilailla (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla
Lomustiinin genotoksisen potentiaalin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä lomustiinihoidon aikana ja 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä lomustiinihoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus
Lomustiini on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Potilaalle pitää ilmoittaa mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista, jos lomustiinia käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi lomustiinin käytön aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista.

Imetys
Lomustiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Lomustiinin lipofiilisesta luonteesta johtuen se todennäköisesti erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska rintaruokittuun imeväiseen kohdistuva vaara on mahdollisesti olemassa, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lomustiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys
Lomustiinilla voi olla mutageeninen vaikutus. Perinnöllisyysneuvonta on suositeltavaa, jos potilas aikoo hankkia lapsia lomustiinihoidon jälkeen. Lomustiinilla hoidettuja miehiä neuvotaan tästä syystä olemaan siittämättä lapsia hoidon aikana ja 4 kuukautta ajan hoidon jälkeen, sekä pyytämään neuvoa siemennesteen talteenotosta ennen hoidon aloittamista, koska on mahdollista, että lomustiinihoito aiheuttaa korjautumattoman hedelmättömyyden.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta lomustiini voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä esimerkiksi pahoinvoinnin ja oksentelun vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto
Luuydintoksisuus ja maha-suolikanavan oireet ovat lomustiinin yleisimpiä ja relevanteimpia haittavaikutuksia.

Haittavaikutustaulukko
Esiintyvyys määritellään seuraavasti MedDRA-luokittelun mukaisesti:
Hyvin yleinen (≥1/10)
Yleinen (≥1/100, <1/10)
Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)
Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Infektiot	Yleinen	Infektiot, mukaan lukien opportunistiset infektiot (esim. herpes zoster)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin harvinainen	Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet, mukaan lukien akuutti leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Myelosuppressio,

		pansytopenia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, anemia
Hermosto	Yleinen	Epänormaali koordinaatio, orientaatiohäiriö, letargia, dysartria, ataksia
	Melko harvinainen	Apatia, sekavuustila, puhehäiriö
Silmät	Hyvin harvinainen	Sädehoitoon yhdistetyn hoidon jälkeen: sokeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi
	Tuntematon	Keuhkoinfiltraatit
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Suutulehdus, ripuli
Maksa ja sappi	Yleinen	Poikkeava maksan toiminta
	Harvinainen	Kolestaattinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Alopekia
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaisten toiminnan pettäminen, munuaisvaurio
	Tuntematon	Atsotemia, munuaisten atrofia
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Häiriintynyt spermatogeneesi, ovulaatiohäiriö
Tutkimukset	Yleinen	Maksaentsyymien pitoisuuksien nousu (ASAT, ALAT, LDH ja alkalinen fosfataasi)
	Tuntematon	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu

<u>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</u>

Veri ja imukudos
Kaikkein yleisin ja vakavin lomustiinihoidon haittavaikutus on viivästynyt tai pitkittynyt myelosuppressio. Se esiintyy tavallisesti 4–6 viikon kuluttua lääkevalmisteen ottamisen jälkeen ja on yhteydessä annokseen. Trombosytopenia ilmaantuu noin 4 viikon kuluttua annoksen antamisen jälkeen ja jatkuu 1–2 viikon ajan noin 80 000-100 000/mm³ tasolla. Leukopenia ilmaantuu 5–6 viikon kuluttua lomustiiniannoksen jälkeen ja jatkuu 1–2 viikon ajan.

Noin 65 prosentilla, 130 mg/m² saaneista potilaista, valkosolujen määrä laski alle 5 000 kpl/mm³. Kolmellakymmenelläkuudella prosentilla valkosolujen määrä laski alle 3 000/mm³. Trombosytopenia on yleisesti ottaen vakavampi kuin leukopenia. Molemmat saattavat kuitenkin olla annosta rajoittavia haittavaikutuksia.
Lomustiini saattaa aiheuttaa kumuloituvaa myelosuppressiota, joka ilmenee matalampina valkosolu- ja verihiutalearvoina tai suppression pidempänä kestona lääkkeen toistuvien annosten jälkeen. Anemiaa esiintyy myös, mutta harvemmin ja vähemmän vaikeana kuin trombosytopenia tai leukopenia.

Akuuttia leukemiaa ja luuytimen dysplasiaa on raportoitu potilailla pitkäaikaisen nitrosoureahoidon jälkeen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Keuhkotoksisuutta, jolle on yleensä ominaista keuhkoinfiltraatit, interstitiaalinen keuhkokuume ja/tai keuhkofibroosi, on raportoitu harvoin lomustiinin yhteydessä. Toksisuus on ilmaantunut kuuden kuukauden tai sitä pidemmän ajanjakson jälkeen hoidon aloituksesta lomustiinin kumulatiivisilla annoksilla, jotka ovat olleet yleensä suurempia kuin 1 100 mg/m². On olemassa yksi raportti keuhkotoksisuudesta pelkästään 600 mg/m²:n kumulatiivisella annoksella.

Enimmillään 17 vuotta hoidon jälkeen ilmennyttä viivästynyttä keuhkofibroosia on raportoitu kallonsisäisistä kasvaimista kärsivillä potilailla, jotka olivat saaneet samansukuisia nitrosoureioita lapsuudessaan ja varhaisessa nuoruusiässään.

Ruoansulatuselimistö
Pahoinvointia tai oksentelua voi esiintyä 3–6 tunnin kuluttua suun kautta otetun-annoksen jälkeen, ja ne kestävät yleensä alle 24 tuntia, minkä jälkeen ruokahalu voi olla vähentynyt 2–3 vuorokauden ajan. Oireiden tiheyttä ja kestoa voidaan lievittää antamalla ennen lomustiinin antoa pahoinvointia estäviä aineita ja antamalla lomustiini paastonneille potilaille.

Maksa ja sappi
Palautuva maksatoksisuuden tyyppi, joka ilmenee transaminaasien, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin pitoisuuksien nousuna, on raportoitu pienellä prosenttiosuudella potilaista, jotka ovat saaneet lomustiinia.
Maksan toimintaan kohdistuvaa vaikutusta, joka ilmenee ohimenevänä maksaentsyymien (ASAT, ALAT, LDH ja alkalinen fosfataasi) pitoisuuksien nousuna, on raportoitu yleisesti. Suurimmassa osassa tapauksia vaikutus on lievä. Kolestaattista ikterusta on raportoitu harvinaisissa tapauksissa.

Munuaiset ja virtsatiet
Munuaisiin liittyviä poikkeavuuksia, joita olivat munuaisten koon pienentyminen, etenevä atsotemia ja munuaisten toiminnan pettäminen, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet suuria kumulatiivisia annoksia, pitkäaikaisen lomustiinilla ja samansukuisilla nitrosoureoilla annetun hoidon jälkeen. Kumulatiivinen annos näissä tapauksissa oli yli 1 500 mg/m². Munuaisvaurioita on myös raportoitu satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet pienempiä kokonaisannoksia. Sen vuoksi ei suositella ylittämään lomustiinin suurinta kumulatiivista kokonaisannosta 1 000 mg/m².

<u>Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen</u>
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Lomustiinin yliannostuksesta, myös kuolemaan johtaneista tapauksista, on raportoitu.

Oireet
Yliannostus voi johtaa haittavaikutusten voimistumiseen. Yliannostukseen on liittynyt luuydinsuppressiota, vatsakipua, ripulia, pahoinvointia, oksentelua, vähentynyttä ruokahalua, letargiaa, heitehuimausta, epänormaalia maksan toiminta, yskää, hengenahdistusta ja neurologisia häiriöitä. Hyvin vaikeissa tapauksissa voi ilmetä monielinhäiriö.

Ensiaputoimet
Yliannostus tulee hoitaa välittömästi mahahuuhtelulla.

Vastalääke
Lomustiinin yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukaiset tukitoimet, esim. infektion profylaksia. Asianmukaisia korvaavia verituotteita pitäisi antaa kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nitrosoureat, ATC-koodi: L01AD02

Vaikutusmekanismin katsotaan perustuvan osaksi alkyloivaan vaikutukseen ja osaksi muiden elintärkeiden entsyymiprosessien estoon.
Ristiresistenssiä muiden nitrosoureoiden kanssa esiintyy yleisesti, mutta ristiresistenssi tavanomaisten alkyloivien aineiden kanssa ei ole niin yleistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Lomustiini imeytyy helposti suolikanavasta ja käy läpi täydellisen ensikierron metabolian. Kun radioleimattua lomustiinia oli annettu suun kautta, muuttumatonta lomustiinia ei havaittu. Kloorietyyliryhmän sisältävän metaboliitin puoliintumisaika oli 72 tuntia, kun taas sykloheksyyliryhmän sisältävän metaboliitin terminaalinen puoliintumisaika oli 50 tuntia. Suun kautta annosteltuna radioaktiivisesti merkitty lomustiini läpäisee veri-aivoesteen. Aivoselkäydinnesteestä mitattu radioaktiivisuuden taso on noin 15–30 % plasmasta mitatusta tasosta.
Kohonneita lomustiinipitoisuuksia on löydetty sappinesteestä, maksasta, keuhkoista ja munuaisista. Metaboliitit erittyvät suurimmaksi osaksi munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti ja krooninen toksisuus
Lomustiinin ei todettu eläinkokeissa aiheuttavan toksisuutta paitsi jo aiemmin kliinisissä tutkimuksissa havaittua toksisuutta.

Lisääntymistoksisuus
Lomustiini on alkiotoksinen ja teratogeeninen rotille ja alkiotoksinen kaneille ja heikentää hedelmällisyyttä annoksilla, jotka vastaavat ihmisen annoksia.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus
Lomustiinin on osoitettu olevan mahdollisesti mutageeninen. Lomustiinin on osoitettu aiheuttavan karsinogeenisuutta pitkäkestoisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Laktoosi, vedetön
Vehnätärkkelys
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori
Indigokarmiini
Titaanidioksidi E171
Gelatiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyetyleenisinetillä varustettu polypropyleenipurkki, joka sisältää 20 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puh.: + 49 4103 8006-0
Faksi: + 49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

7599

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05 heinäkuuta 1978

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lomustine medac 40 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 40 mg lomustin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Laktos, vattenfri; vetestärkelse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lomustine medac är avsedd för palliativ behandling eller tilläggsbehandling, vanligen i kombination med radioterapi och/eller kirurgi som del av regimer med flera läkemedel vid:

- hjärntumörer (primära eller metastaserade)
- lungcancer (i synnerhet småcelligt karcinom)
- Hodgkins sjukdom (resistent mot konventionell kombinationskemoterapi)
- malignt melanom (metastaserat)

Behandling med Lomustine medac kan också vara till nytta som sekundär behandling vid non-Hodgkins lymfom, myelomatos, tumörer i matsmältningskanalen samt njur-, testikel-, äggstocks-, livmoderhals- och bröstcancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen hos patienter med normalt fungerande benmärg som tar Lomustine medac som enda kemoterapi är 120–130 mg/m² som singeldos med 6–8 veckors mellanrum.

Doseringen ska minskas
– om Lomustine medac ges som del av en regim med andra medel som sätter ned benmärgsfunktionen
– hos patienter med leukopeni under 3 000/mm³ eller trombocytopeni under 75 000/mm³.

Benmärgsdepression efter behandling med Lomustine medac består längre än efter behandling med kvävesenapsgaser, och återhämtningen av antalet vita blodkroppar och blodplättar kan dröja upp till sex veckor eller längre. Om blodvärdena har sjunkit under de värden som nämnts ovan, ska man låta dem återhämtas till 4 000/mm³ (vita blodkroppar) och 100 000/mm³ (blodplättar) innan en ny dos av Lomustine medac administreras.

Pediatrisk population
Behandling med Lomustine medac av barn med andra maligna tumörer än hjärntumörer bör begränsas till specialkliniker och undantagsfall. Såsom hos vuxna baseras doseringen hos barn på kroppsytan (120–130 mg/m² med 6–8 veckors mellanrum).

Patienter med 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).

Patienter med 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 får inte öppnas och ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra nitrosureaföreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare misslyckat svar vid behandling av tumör med andra nitrosureaföreningar.
- Allvarlig benmärgsdepression.
- Allvarlig njurfunktionsnedsättning.
- Graviditet, amning.
- Veteallergi.
- Samtidig användning av vaccin mot gula febern eller andra levande vacciner till immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som behandlas med kemoterapi med lomustin bör vårdas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Blodvärden ska kontrolleras innan behandling påbörjas och med täta intervaller under behandling (företrädesvis en gång i veckan i minst 6 veckor efter en dos; se avsnitt 4.8). Sen benmärgssuppression, särskilt trombocytopeni och leukopeni, som kan bidra till blödning och svåra infektioner hos en redan försvagad patient är den vanligaste och allvarligaste av de toxiska effekterna av lomustin. Behandling och dosering styrs huvudsakligen av värdena för hemoglobin, vita blodkroppar och blodplättar.

Vid rekommenderad dos får behandlingsomgångarna med lomustin inte ges oftare än var 6:e vecka.

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 och inte ska tas igen förrän tidigast efter 6 veckor (se avsnitt 4.2).

Benmärgstoxiciteten av lomustin ackumuleras och dosen ska därför avvägas på grundval av nadir för blodvärden sedan tidigare dos.

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

Eftersom lomustin kan ge nedsatt leverfunktion rekommenderas att leverfunktionen kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.8).

Njurfunktionen bör också utvärderas regelbundet. Den maximala kumulativa dosen ska inte överstiga 1 000 mg/m² (se avsnitt 4.8).

Det har rapporterats att långvarig användning av nitrosureaföreningar möjligen kan ha ett samband med utvecklingen av sekundära maligniteter.

Försiktighet måste alltid iakttas vid hantering av cancerläkemedel. Åtgärder bör vidtas för att undvika exponering. Detta innebär att använda lämplig skyddsutrustning, till exempel bära skyddshandskar, samt att tvätta händerna med tvål och vatten efter hantering av sådana produkter.

Det rekommenderas att patienter inte ges levande vacciner förrän minst 3 månader efter avslutad behandling med lomustin.

Hjälpämnen

Laktos
Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Vetestärkelse
Detta läkemedel innehåller endast mycket låga halter av gluten (från vetestärkelse) och anses som ”glutenfritt”. Det är mycket osannolikt att det ger problem om du har glutenintolerans (celiaki). En kapsel innehåller inte mer än 4 mikrogram gluten. Patienter med veteallergi får inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig användning av lomustin och teofyllin eller H_2-receptorantagonisten cimetidin kan leda till ökad benmärgsdepression.

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 behandlingens antitumöraktivitet på grund av accelererad eliminering av lomustin orsakad av mikrosomal leverenzyminduktion.

Samtidig behandling med andra cytostatika eller strålbehandling kan öka benmärgsdepressionen av lomustin.

Vid användning av vaccin mot gula febern föreligger en ökad risk för dödlig, systemisk vaccinsjukdom. Levande vacciner är kontraindicerade hos immunsupprimerade patienter (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor
På grund av den genotoxiska potentialen hos lomustin (se avsnitt 5.3) ska kvinnor i fertil ålder använda effektiv preventivmetod medan de behandlas med lomustin och i 7 månader efter avslutad behandling.
Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte skaffa barn medan de får lomustin och under 4 månader efter avslutad behandling.

Graviditet
Lomustin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet vid användning under graviditet har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret om lomustin används

under graviditet, eller om patienten blir gravid när hon använder lomustin. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod.

Amning
Lomustin är kontraindicerat under amning (se 4.3). På grund av lomustins lipofila natur är det sannolikt att det utsöndras i bröstmjölk. Eftersom en risk potentiellt föreligger för det ammade barnet ska ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med lomustin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet
Lomustin kan ha en mutagen effekt. Genetisk rådgivning rekommenderas om en patient avser skaffa barn efter behandling med lomustin. Män som behandlas med lomustin tillråds därför att inte skaffa barn under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling samt 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

Inga studier har utförts avseende effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Lomustin kan ha negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, till exempel på grund av illamående och kräkningar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Benmärgstoxicitet och gastrointestinala symtom är de vanligaste och mest relevanta biverkningarna av lomustin.

Tabellförteckning över biverkningar
Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt MedDRA-klassificering på följande sätt:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass (SOC)	**Frekvens**	**Biverkning**
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion, inklusive opportunistisk infektion (t.ex. herpes zoster)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket sällsynta	Sekundära maligniteter, inklusive akut leukemi, myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Myelosuppression, pancytopeni, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, anemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Onormal koordination, orienteringssvårigheter, letargi, dysartri, ataxi
	Mindre vanliga	Apati, förvirringstillstånd,

		dysfemi
Ögon	Mycket sällsynta	Efter kombinerad strålbehandling: blindhet
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, lungfibros
	Ingen känd frekvens	Lunginfiltration
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, nedsatt aptit
	Vanliga	Stomatit, diarré
Lever och gallvägar	Vanliga	Onormal leverfunktion
	Sällsynta	Obstruktionsikterus
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Njursvikt, njurskada
	Ingen känd frekvens	Azotemi, njuratrofi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Onormal spermatogenes, ovulationsrubbning
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, LDH och alkaliskt fosfatas)
	Ingen känd frekvens	Förhöjd nivå av bilirubin i blodet

<u>Beskrivning av valda biverkningar</u>

Blodet och lymfsystemet
Den vanligaste och allvarligaste toxiciteten av lomustinbehandling är sen eller fördröjd myelosuppression. Den uppkommer vanligen 4 till 6 veckor efter tillförsel av läkemedlet och är dosrelaterad. Trombocytopeni uppträder cirka 4 veckor efter administrering och kvarstår 1 eller 2 veckor vid en nivå på cirka 80 000–100 000/mm³. Leukopeni uppträder 5 till 6 veckor efter en dos lomustin och kvarstår 1 till 2 veckor.
Hos cirka 65% av de patienter som fått 130 mg/m² sjönk antalet vita blodkroppar under 5 000/mm³. Hos 36% av patienterna är antalet vita blodkroppar under 3 000/mm³. Trombocytopeni är i allmänhet ett svårare sjukdomstillstånd än leukopeni. Båda kan dock utgöra dosbegränsande toxiciteter. Lomustin kan ge kumulativ myelosuppression, vilket visar sig i form av kraftigare sänkning av indexvärden eller mer långvarig suppression efter upprepade doser.
Anemi förekommer också men är inte lika vanlig och inte lika svår som trombocytopeni eller leukopeni.

Utveckling av akut leukemi och benmärgsdysplasi har rapporterats hos patienter efter långvarig behandling med nitrosureaföreningar.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Lungtoxicitet, kännetecknad av lunginfiltrat, interstitiell pneumoni och/eller fibros, har rapporterats i sällsynta fall i samband med lomustin. Toxiciteten har uppkommit efter ett intervall på 6 månader eller mer från behandlingsstart, 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/m².

Sen lungfibros, upp till 17 år efter behandling, har rapporterats hos patienter med interkraniella tumörer som fick liknande nitrosureaföreningar under barndomen och tidig ungdom.

Magtarmkanalen
Illamående eller kräkningar kan uppkomma 3–6 timmar efter en oral dos. Dessa varar i regel mindre än 24 timmar, och åtföljs av nedsatt aptit i 2 till 3 dagar. Frekvensen och varaktigheten kan minskas

genom användning av antiemetika före dosering och genom att administrera lomustin till fastande patienter.

Lever och gallvägar
En typ av reversibel levertoxicitet, som visar sig i form av ökade nivåer av transaminas, alkaliskt fosfatas och bilirubin, har rapporterats hos en liten andel patienter som behandlats med lomustin. En effekt på leverfunktionen som visar sig i form av övergående ökade halter av leverenzymer (ASAT, ALAT, LDH och alkaliskt fosfatas) ses ofta. I de flesta fall är detta lindrigt. Obstruktionsikterus har rapporterats i sällsynta fall.

Njurar och urinvägar
Njurabnormaliteter bestående av minskad njurstorlek, progressiv azotemi och njursvikt har rapporterats hos patienter som fått stora kumulativa doser efter långvarig behandling med lomustin och liknande nitrosureaföreningar. Den kumulativa dosen i dessa fall var högre än 1 500 mg/m². Njurskador har också rapporterats i enstaka fall hos patienter som fått lägre totaldoser. Det rekommenderas därför att inte överskrida en maximal kumulativ total lomustindos på 1 000 mg/m².

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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdosering

Överdosering av lomustin har rapporterats, inklusive fall med dödlig utgång.

Symtom
Överdosering kan leda till ökade biverkningar. Det har förknippats med benmärgssuppression, buksmärta, diarré, illamående, kräkning, nedsatt aptit, letargi, yrsel, onormal leverfunktion, hosta, andfåddhet och neurologiska störningar. I mycket allvarliga fall kan multipel organsvikt uppstå.

Akutåtgärder
Överdosering ska omedelbart behandlas med ventrikelsköljning.

Antidot
Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med lomustin. I händelse av överdosering ska lämpliga understödjande åtgärder vidtas, t.ex. infektionsprofylax. Lämplig substitution av blodprodukter ges vid kliniskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nitrosureaföreningar, ATC-kod: L01AD02

Verkningsmekanismen anses grunda sig dels på den alkylerande effekten och dels på inhibering av andra livsviktiga enzymprocesser.
Korsresistens med andra nitrosureaföreningar är vanligt, men korsresistens med konventionella alkylerande medel är inte så vanligt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lomustin absorberas snabbt från matsmältningsapparaten och genomgår en fullständig förstapassagemetabolism. Efter oral administrering av radiomärkt lomustin kunde inget oförändrat lomustin påvisas. En metabolit som innehåller kloroetylgruppen hade en halveringstid på 72 timmar, medan en metabolit som innehåller cyklohexylgruppen hade en terminal halveringstid på 50 timmar. Radiomärkt lomustin passerar blod-hjärnbarriären efter oral administrering. Cirka 15–30 % av den radioaktivitet som uppmäts i plasma kan detekteras i cerebrospinalvätskan.
Förhöjda lomustinkoncentrationer har upptäckts i galla, lever, lungor och njurar. Metaboliterna utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och kronisk toxicitet
I djurstudier har lomustin inte konstaterats orsaka toxicitet förutom den toxicitet som redan tidigare observerats vid kliniska undersökningar.

Reproduktionstoxicitet
Det har visats att lomustin är embryotoxiskt och teratogent i råttstudier och embryotoxiskt i kaninstudier och minskar fertiliteten vid doser som motsvarar humandos.

Mutagenitet och karcinogenitet
Det har visats att lomustin kan vara mutagent. I långvariga studier med råttor och möss har lomustin visats orsaka karcinogenitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll
Vattenfri laktos
Vetestärkelse
Talk
Magnesiumstearat

Kapselhölje
Indigokarmin
Titandioxid E171
Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropylenburk med polyetylensigill, innehåller 20 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tel.: + 49 4103 8006-0
Fax: + 49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7599

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

05 juli 1978

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.04.2025