

## 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 täydennyshoittoon yleensä yhdistettynä sädehoitoon - ja/tai kirurgiseen hoitoon osana monilääkehoitoa seuraavissa käyttöaiheissa:

- Aivokasvaimet (primaariset tai metastasoituneet)
- Keuhkosityöpä (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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> tai trombosytopenia alle 75 000/mm<sup>3</sup>.

Luuydindepressio Lomustine medac -hoidon jälkeen kestää kauemmin kuin tyypisinappikaasuja 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  $4\ 000/\text{mm}^3$  (valkosolut) ja  $100\ 000/\text{mm}^3$  (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 ( $120\text{--}130\ \text{mg}/\text{m}^2$  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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille), nitrosoureoille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kasvaimen aikaisemmin tehoton vaste muille nitrosoureoille.
- Vaikea luuydindepressio.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Keliakia tai vehnäallergia.
- Keltakuumerokotteen tai muiden elävien rokotteiden samanaikainen käyttö potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste (ks. kohta 4.5).
- Raskaus.
- Imetys.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lomustine medac -hoitoa saavien potilaiden on oltava syövän hoitoon erikoistuneiden lääkärin valvonnassa. Kaikkein yleisin ja vakavin lomustiinin toksisista vaikutuksista on viivästynyt luuydinsuppressio, erityisesti trombosytopenia ja leukopenia, mikä saattaa altistaa verenvuodolle ja vaikeille infektioille potilaat, joiden yleinen terveydentila on jo muutenkin heikentynyt. Veriarvot pitää määrittää ennen tämän lääkevalmisteen aloittamista sekä säännöllisin väliajoin hoidon aikana (mieluiten viikoittain vähintään 6 viikon ajan annoksen jälkeen; ks. kohta 4.8). Lomustiinia ei pidä antaa alle 6 viikon väliajoin.

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

Lomustiinin hematologinen toksisuus on kumulatiivista. Aikaisemman annoksen jälkeisiin alimpiin veriarvoihin perustuvaa annoksen säätämistä on tästä syystä harkittava.

Hoidon ja annoksen koon määräävät pääasiallisesti hemoglobiini- sekä valkosolu- ja verihiutalearvot. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa lomustiinia potilaille, joiden veressä kiertävien verihiutaleiden ja valko- ja punasolujen määrä on alhainen (ks. kohta 4.2).

Lomustiinin aiheuttama keuhkotoksisuus näyttää olevan riippuvainen annoksesta (ks. kohta 4.8). Hoitoa edeltävä keuhkofunktio tulee määrittää hoidon aikana tehtävien säännöllisten keuhkofunktio-testien lisäksi. Erityisen riskialttiita ovat potilaat, joiden hoitoa edeltävä nopea vitaalikapasiteetti (FVC) tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLco) on alle 70 % normaaliarvosta.

Maksan toimintaa pitää arvioida säännöllisesti, sillä lomustiini saattaa aiheuttaa maksan toimintahäiriön (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toimintaa pitää myös tarkkailla säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

Pitkäaikaisen nitrosoureoiden käytön ja sekundaaristen kasvainten kehittymisen välillä on raportoitu mahdollinen yhteys.

Syöpälääkevalmisteiden käsittelyssä on aina noudatettava varovaisuutta. Toimenpiteet altistumisen välttämiseksi pitää tehdä. Tähän kuuluvat henkilökohtaisten suojien, kuten käsineiden, käyttö sekä käsien pesu saippualla ja vedellä kyseisten tuotteiden käsittelyn jälkeen.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Epilepsialääkevalmisteiden ja solunsalpaajien, myös lomustiinin, anto samanaikaisesti voi johtaa haittavaikutuksiin näiden lääkevalmisteiden farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi.

Lomustine medac, käytettynä yhdessä teofylliinin tai H<sub>2</sub>-reseptoriantagonistin simetidiinin kanssa, voi voimistaa luuytimen depressiota. Ristiresistenssi muiden nitrosoureoiden kanssa on yleistä, mutta ristiresistenssi konventionaalisten alkyloivien aineiden kanssa on melko harvinaista.

Esihoito fenobarbitaalilla saattaa johtaa Lomustine medac -hoidon alentuneeseen antituumoriseen vaikutukseen, koska mikrosomaalisten maksaentsyymien induktio nopeuttaa sen eliminoitumista.

Elävät rokotteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste (ks. kohta 4.3). Keltakuumerokotteen käyttöön liittyy yleistyneen, jopa kuolemaan johtavan, sairauden lisääntynyt riski.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Lomustine medac 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 riskeistä, jos lomustiinia käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi lomustiinin käytön aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä.

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

Lomustiinilla voi olla mutageeninen vaikutus. Lomustiinilla hoidettuja miehiä neuvotaan tästä syystä olemaan siittämättä lapsia hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon jälkeen, sekä kysymään neuvoa siemennesteen talteenotosta siltä varalta, että lomustiinihoito aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta Lomustine medac voi esimerkiksi pahoinvoinnin ja oksentelun vuoksi alentaa ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Esiintyvyys määritellään seuraavasti MedDRA-luokittelun mukaisesti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmäluokka (SOC)</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	Tuntematon	Akuutti leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleinen	Leukopenia
	Tuntematon	Luuydindepressio, trombosytopenia, anemia
<i>Hermosto</i>	Tuntematon	Epänormaali koordinaatio, orientaatiohäiriö, letargia, puheen epäselvyys
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon	Keuhkofibroosi, keuhkoinfiltraatit
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon	Maksan tranaminaasientsyymi- ja bilirubiinipitoisuuden nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Tuntematon	Hiustenlähtö
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Tuntematon	Munuaisten toiminnan pettäminen, atsetemia, munuaisten atrofia,

		munuaisvaurio
<i>Tutkimukset</i>	Tuntematon	Alkalisen fosfataasin pitoisuuden nousu

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Veri ja imukudos*

Kaikkein yleisin lomustiinihoidon haittavaikutus on viivästynyt tai pitkittynyt luuydintoksisuus. Se esiintyy tavallisesti 4–6 viikon kuluttua lääkevalmisteen ottamisesta ja on annoksesta riippuva. Trombosytopenia ilmaantuu noin 4 viikon kuluttua Lomustine medac -annoksesta ja arvot pysyvät yhden tai kahden viikon ajan noin 80 000-100 000/mm<sup>3</sup> tasolla. Leukopenia ilmaantuu 5–6 viikon jälkeen ja arvot pysyvät yhden tai kahden viikon ajan noin 4 000-5 000/mm<sup>3</sup> tasolla.

Noin 65 prosentilla, 130 mg/m<sup>2</sup> annoksen saaneista potilaista, valkosolujen määrä laski alle 5 000 kpl/mm<sup>3</sup>. Alle 3 000/mm<sup>3</sup> valkosoluarvoja oli 36 prosentilla. Trombosytopenia on yleensä vakavampi kuin leukopenia. Molemmat voivat kuitenkin olla osana annosrajoitteista toksisuutta. Hematologinen toksisuus voi olla kumuloituvaa ja johtaa asteittain yhä matalampiin valkosolu- ja verihiutalearvoihin lääkkeen annostuksen edetessä.

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

Anemiaa esiintyy myös, mutta harvemmin ja vähemmän vakavana kuin trombosytopenia tai leukopenia.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Lomustiinilla on raportoitu harvoin keuhkotoksisuutta, jolle on yleensä ominaista keuhkoinfiltraatit, tai keuhkofibroosi. Toksisuus on ilmaantunut kuuden kuukauden tai sitä pidemmän ajan jälkeen hoidon aloituksesta lomustiinin kumulatiivisilla annoksilla, jotka ovat olleet yleensä suurempia kuin 1 100 mg/m<sup>2</sup>. On olemassa yksi raportti keuhkotoksisuudesta pelkästään 600 mg:n kumulatiivisella annoksella.

Jopa 17 vuotta hoidon jälkeen ilmennyttä viivästynyttä keuhkofibroosia on raportoitu kallonensisäisistä kasvaimista kärsivillä potilailla, jotka olivat lapsuudessaan tai varhaisessa nuoruusiässään saaneet saman sukuisia nitrosoureoita.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Pahoinvointia tai oksentelua voi esiintyä 3–6 tunnin kuluttua Lomustine medac -annoksen ottamisesta ja ne kestävät yleensä alle 24 tuntia. Gastrointestinaalista siedettävyyttä voidaan parantaa antamalla ennen lomustiinihoitoa pahoinvointia estäviä aineita ja antamalla lomustiini paastoaville potilaille

#### *Maksa ja sappi*

Ohimenevää maksaentsyymien (ASAT, ALAT, LD tai alkalinen fosfataasi) ja bilirubiinitoisuuden nousua on raportoitu melko harvoin.

#### *Munuaiset ja virtsatiet*

Pitkäaikaiseen –lomustiini- tai saman sukuisen nitrosourealääkitykseen on liittynyt yksittäisissä tapauksissa munuaisten koon pienenemistä, munuaisten toiminnan pettämistä ja etenevää atotemiaa, kun ylitettiin kumulatiivinen 1 000 mg/m<sup>2</sup> lomustiinin kokonaisannos. Munuaisvaurioita on myös satunnaisesti raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pienempiä kokonaisannoksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Vahingossa sattuneita lomustiinin yliannostustapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu.

### Oireet

Vahingossa annetun Lomustine medac -yliannoksen todennäköisiä oireita ovat luuydintoksisuus, hematologinen toksisuus, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, ruokahaluttomuus, letargia, huimaus, epänormaali maksan toiminta, yskä ja hengenahdistus.

### Ensiaputoimenpiteet

Yliannostus tulee hoitaa välittömästi mahahuuhtelulla.

### Vastalääke

Lomustine medac -kapseleiden yliannostukselle ei ole erityistä vastaläkettä. Hoidon pitäisi olla oireenmukaista tukihoidoa. Asianmukaisia 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 nitrosoureatien kanssa esiintyy yleisesti, mutta ristiresistenssi tavanomaisten alkyloivien aineiden kanssa ei ole niin yleistä.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Lomustiini imeytyy helposti suolikanavasta ja käy läpi täydellisen ensikierron metabolian.

Kloroetyyliryhmän eliminaatio plasmasta tapahtuu yksivaiheisesti puoliintumisajan ollessa 72 tuntia. Sykloheksyyli-ryhmän eliminaatio plasmasta tapahtuu kaksivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa 4 tuntia ( $t_{1/2\alpha}$ ) ja 50 tuntia ( $t_{1/2\beta}$ ). Suun kautta annosteltuna radioaktiivisesti merkitty lomustiini läpäisee veri-aivoesteen. Aivoselkäydinnesteestä mitattu radioaktiivisuuden taso on noin 15–30 % plasmasta mitatusta tasosta.

Kohonneita lomustiininipitoisuuksia 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 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Polyetyleenisetillä 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**

17.09.2020