

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 solunsalpaajahoidona 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.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille), nitrosooureille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kasvaimen aikaisemmin tehoton vaste muille nitrosooureille.
- 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 trombositopenia 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 H₂-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)

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<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 kudος</i>	Tuntematon	Hiustenlähtö
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Tuntematon	Munuaisten toiminnan pettäminen, atotemia, munuaisten atrofia, munuaisvaurio
<i>Tutkimukset</i>	Tuntematon	Alkalisien 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/mm³ tasolla. Leukopenia ilmaantuu 5–6 viikon jälkeen ja arvot pysyvät yhden tai kahden viikon ajan noin 4 000-5 000/mm³ tasolla.

Noin 65 prosentilla, 130 mg/m² annoksen saaneista potilaista, valkosolujen määrä laski alle 5 000 kpl/mm³. Alle 3 000/mm³ 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 nitrosoarehoidon 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/m². On olemassa yksi raportti keuhkotoksisuudesta pelkästään 600 mg:n kumulatiivisella annoksella.

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

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 virtsatie

Pitkäaikaiseen –lomustiini- tai saman sukuisen nitrosoarealääkitykseen on liittynyt yksittäisissä tapauksissa munuaisten koon pienenemistä, munuaisten toiminnan pettämistä ja etenevää atsoemiaa, kun ylitettiin kumulatiivinen 1 000 mg/m² lomustiinin kokonaisannos. Munuaisvaurioita on myös satunnaisesti raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pienempiä kokonaisannoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

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 vastalääkettä. Hoidon pitäisi olla oireenmukaista tukihoidtoa. Asianmukaisia verituuotteita pitäisi antaa kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nitrosoareat, ATC-koodi: L01AD02

Vaikutusmekanismin katsotaan perustuvan osaksi alkyloivaan vaikutukseen ja osaksi muiden elintärkeiden entsyymiprosessien estoon.

Ristiresistenssiä muiden nitrosoareoiden 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. Kloroetyyliryhmän eliminaatio plasmasta tapahtuu yksivaiheisesti puoliintumisajan ollessa 72 tuntia. Sykloheksyyliiryhmän 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 lomustiiniipitoisuuksia 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)

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

22.12.2021

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 hjälpämnena, 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 administreringsätt

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.

Pediatrik 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.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna), 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.
- 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 behandlas med Lomustine medac ska övervakas av läkare som specialiserar sig i cancerbehandling. Den vanligaste och svåraste av lomustins toxiska effekter är sen benmärgssuppression, särskilt trombocytopeni och leukopeni, som kan bidra till blödning och svåra infektioner hos patienter vars allmänna hälsotillstånd redan är försvagat. Blodvärden ska kontrolleras innan behandling med detta läkemedel påbörjas och med regelbundna intervaller under behandling (företrädesvis en gång i veckan i minst 6 veckor efter en dos; se avsnitt 4.8). Lomustin bör inte ges oftare än var 6:e vecka.

Patienterna måste få tydliga instruktioner om att inte använda högre doser av lomustin än vad som rekommenderats av läkaren och de bör informeras om att lomustin ska tas som oral enkeldos och inte bör tas igen förrän efter minst 6 veckor.

Den hematologiska toxiciteten av lomustin kan ackumuleras. Dosen ska avvägas utifrån blodvärdenas bottenläge från tidigare dos.

Behandling och dosering styrs huvudsakligen av värdena för hemoglobin, vita blodkroppar och blodplättar. Försiktighet bör iaktas när lomustin ges till patienter med sänkta halter av cirkulerande blodplättar, vita blodkroppar och röda blodkroppar (se avsnitt 4.2).

Lungtoxicitet orsakad av lomustin verkar vara dosberoende (se avsnitt 4.8). Undersökning av lungfunktionens utgångsnivå bör göras samt regelbundna 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.

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

Njurfunktionen bör också kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.8).

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

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

Lomustine medac innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig användning av epilepsiläkemedel och cytostatika, inklusive lomustin, kan leda till komplikationer till följd av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig användning av Lomustine medac och teofyllin eller H₂-receptorantihistaminet cimetidin kan leda till ökad benmärgsdepression. Korsresistens med andra nitrosureaföreningar är vanligt, men korsresistens med konventionella alkylterande medel är relativt sällsynt.

Förbehandling med fenobarbital kan leda till reduktion av behandlingens antitumöraktivitet på grund av accelererad eliminering av Lomustine medac orsakad av mikrosomal leverenzyminduktion.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lomustine medac 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

Lomustine medac är kontraindicerat under amning (se 4.3). På grund av lomustins lipofila natur är det sannolikt att det utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det finns en potentiell risk för det ammade barnet, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Lomustine medac 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 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

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt MedDRA-klassificering på följande sätt:

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)

Organsystemklass (SOC)	Frekvens	Biverkning
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Ingen känd frekvens	Akut leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Leukopeni
	Ingen känd frekvens	Benmärgsdepression, trombocytopeni, anemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Onormal koordination, orienteringssvårigheter, letargi, dysartri
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens	Lungfibros, lunginfiltration
<i>Magtarmkanalen</i>	Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar, stomatit
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Förhöjda nivåer av transaminaser och bilirubin
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ingen känd frekvens	Alopeci
<i>Njurar och urinvägar</i>	Ingen känd frekvens	Njursvikt, azotemi, njuratrofi, njurskada
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas

Beskrivning av valda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Den vanligaste biverkningen av lomustinbehandling är sen eller fördröjd benmärgstoxicitet. Den uppkommer vanligen 4–6 veckor efter tillförelse av läkemedlet och är dosberoende. Trombocytopeni uppträder cirka 4 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 5–6 veckor och kvarstår en eller två veckor vid en nivå på cirka 4 000–5 000/mm³.

Hos cirka 65 % av de patienter som fått en dos på 130 mg/m² sjönk antalet vita blodkroppar under 5 000/mm³. Hos 36 % av patienterna var antalet vita blodkroppar under 3 000/mm³. Trombocytopeni

är i allmänhet ett svårare sjukdomstillstånd än leukopeni. Båda tillstånden kan dock vara en del av den dosbegränsande toxiciteten.

Den hematologiska toxiciteten kan ackumuleras och gradvis leda till lägre antal vita blodkroppar och blodplättar om läkemedlet ges upprepade gånger.

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

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

Andningsvägar, bröstorg 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 nitrosureaföreningar under barndomen och tidig ungdom.

Magtarmkanalen

Illamående eller kräkningar kan förekomma 3–6 timmar efter en dos av Lomustine medac. Dessa varar i regel mindre än 24 timmar. Den gastrointestinala toleransen kan förbättras med antiemetika före dosering och genom tillförsel av lomustin till fastande patienter.

Lever och gallvägar

Övergående ökade halter av ASAT, ALAT, LD eller alkalisk fosfatas har rapporterats relativt sällan.

Njurar och urinvägar

Det förekommer enskilda rapporter om minskad njurstorlek, njursvikt och progressiv azotemi hos patienter som fått kumulativa doser på över 1 000 mg/m² under långvarig behandling med lomustin och liknande nitrosureaföreningar. Det finns också enstaka rapporter om njurskador hos patienter som får lägre totaldoser.

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 Överdoser

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

Symptom

Vid oavsiktlig överdosering av Lomustine medac kan benmärgstoxicitet, hematologisk toxicitet, buksmärta, diarré, illamående och kräkning, anorexi, letargi, yrsel, onormal leverfunktion, hosta och andfäddhet uppträda.

Akutrutiner

Överdoserings 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: 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. Kloretylgruppen elimineras från plasma monofasiskt med en halveringstid på 72 timmar. Cyklohexylgruppen elimineras från plasma tvåfasiskt med halveringstider på 4 timmar ($t_{1/2\alpha}$) och 50 timmar ($t_{1/2\beta}$). 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

22.12.2021