

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS 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. LÄKEMEDELIFORM

Hård kapsel

Kapseln är blå. Överdelen är märkt med "medac" i vitt bläck och underdelen är märkt med "LOM 40" i vitt bläck.

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 på grund av 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 får inte öppnas och ska sväljas hela. Kapslarna tas företrädesvis vid sänggåendet eller tre timmar efter måltid.

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 patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som får lomustin som kemoterapi ska behandlas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Blodkroppsräkning ska kontrolleras 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).

Sen benmärgsuppression, 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 den rekommenderade dosen ska lomustinkurerna 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 (eller som en delad dos under tre dagar) 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 (se dosjusteringstabellen i avsnitt 4.2).

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.

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

Njurfunktionen bör också utvärderas regelbundet. Den maximala ackumulerade 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 sekundär malignitet.

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.

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 H₂-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 antitumöreffekt av lomustin p g a accelererad eliminering av lomustin orsakad av mikrosomal leverenzyminduktion.

Samtidig behandling med andra cytostatika eller strålbehandling kan öka den benmärgsdepression som orsakas 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 ska fertila kvinnor 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

Lomustine medac är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet under graviditet har inte fastställts för lomustin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid när hon tar detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor 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. Eftersom en risk potentiellt föreligger för det ammade barnet ska ett beslut 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. 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 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. 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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Benmargstoxicitet och gastrointestinala symtom är de vanligaste och mest relevanta biverkningarna av lomustin.

Tabellförteckning över biverkningar

Förteckningen är indelad efter system-/organklass och frekvens med hjälp av följande kategorier:

- 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>Infektioner och infestationer</i>	Vanliga	Infektion, inklusive opportunistisk infektion (t.ex. herpes zoster)

<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	Mycket sällsynta	Sekundära maligniteter, inklusive akut leukemi, och myelodysplastiskt syndrom
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Myelosuppression, pancytopeni, trombocytopeni, leukocytopeni, neutropeni, anemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Onormal koordination, orienteringssvårigheter, letargi, dysartri, ataxi
	Mindre vanliga	Apati, förvirringstillstånd, dysfemi
<i>Ögon</i>	Mycket sällsynta	Efter kombinationsbehandling med strålning: blindhet
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, lungfibros
	Ingen känd frekvens	Lunginfiltration
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, nedsatt aptit
	Vanliga	Stomatit, diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Onormal leverfunktion
	Sällsynta	Obstruktionsikterus
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Sällsynta	Alopeci
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Njursvikt, njurskada
	Ingen känd frekvens	Azotemi, njuratrofi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sällsynta	Onormal spermatogenes, ovulationsrubbing
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, LDH och alkaliskt fosfatas)
	Ingen känd frekvens	Ökad blodkoncentration av bilirubin

Beskrivning av valda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Den vanligaste och svåraste toxiska effekten av lomustin är sen eller fördröjd myelosuppression. Den uppkommer vanligen fyra till sex veckor efter tillförsel av läkemedlet och är dosberoende.

Trombocytopeni uppträder cirka fyra veckor efter administrering och kvarstår en eller två veckor vid en nivå på cirka 80 000–100 000/mm³. Leukopeni uppträder fem till sex veckor efter en dos lomustin och kvarstår en till 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 är 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.

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Lungtoxicitet, kännetecknad av lunginfiltrat, interstitiell pneumoni 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/m².

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

Magtarmkanalen

Illamående och kräkningar kan uppkomma vanligen tre till sex timmar efter en oral dos och varar i regel mindre än 24 timmar, följt av nedsatt aptit 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. Frekvensen och varaktigheten kan minskas genom användning av antiemetika före dosering och genom tillförsel av lomustin till fastande patienter.

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.

En effekt på leverfunktionen som visar sig i form av övergående ökade halter av leverenzymen (ASAT, ALAT, LDH och alkaliskt fosfatas) ses ofta. I de flesta fall är detta lindrigt.

Obstruktionsikterus har rapporterats i sällsynta fall.

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. Den kumulativa dosen i dessa fall var högre än 1 500 mg/m². Det finns också enstaka rapporter om njurskador hos patienter som får 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Symtom

Överdoser 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.

Akutrutiner

Överdoser ska behandlas omedelbart med ventrikelsköljning.

Antidot

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med lomustin. I händelse av överdosering ska lämpliga understödjande åtgärder vidtas, t.ex. infektionsprofylax. 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 nitrosureaföreningar 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 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 oral administrering av radiomärkt lomustin kunde inget oförändrat lomustin påvisas. Maximala koncentrationer av de märkta nedbrytningsprodukterna uppnås cirka 3 timmar efter en oral dos på 30-100 mg/m². En metabolit som innehåller kloroetylgruppen hade en halveringstid på 72 timmar, medan en metabolit som innehåller cyklohexylgruppen hade en terminal halveringstid på 50 timmar. 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

Det har visats att lomustin är embryotoxiskt och teratogent i studier på råttor och embryotoxiskt i studier på kanin vid doser som motsvarar humandos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vattenfri laktos

Vetestärkelse

Talk

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid E171

Indigokarmin E132

Märkning

Shellack
Titandioxid E171

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

Säkerhetsförluten plastburk innehållande 5 kapslar.
Säkerhetsförluten 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
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

2026-01-16