

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**Lomustine « medac » 40 mg
PL 11587/0003**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lomustine « medac » 40 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lomustine (CCNU) 40 mg pour une gélule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement palliatif ou d'appoint, habituellement en association avec une radiothérapie et/ou une chirurgie dans le cadre de schémas thérapeutiques multiples dans les cas suivants :

- Tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques)
- Cancers du poumon (en particulier le carcinome à petites cellules)
- Maladie de Hodgkin (résistante à une association chimiothérapeutique classique)
- Mélanome malin (métastatique)

Lomustine « medac » peut être également utile en tant que traitement secondaire du lymphome non hodgkinien, de la myélomatose, des tumeurs gastrointestinales, du cancer du rein, des testicules, des ovaires, du col de l'utérus et du sein.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Lomustine « medac » est administré par voie orale. Chez les patients dont la fonction de la moelle osseuse est normale et qui reçoivent Lomustine « medac » comme seule chimiothérapie, la dose recommandée est de 120 – 130 mg/m² en une seule prise toutes les six à huit semaines (ou en dose fractionnée sur 3 jours, à savoir 40 mg/m²/jour).

La posologie est réduite

- si Lomustine « medac » est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique qui comprend d'autres médicaments myélosuppresseurs.
- en présence d'une leucopénie avec un taux de leucocytes inférieur à 3 000/mm³ ou une thrombopénie avec un taux de leucocytes inférieur à 75 000/mm³.

Après l'administration de Lomustine « medac », la myélosuppression est plus prolongée qu'après l'administration de moutardes azotées et les taux de leucocytes ainsi que la numération plaquettaire ne peuvent revenir à la normale qu'après six semaines, voire plus tard. Les éléments sanguins dont le taux tombe en-dessous de ceux indiqués ci-dessus doivent revenir à 4 000/mm³ (leucocytes) and 100 000/mm³ (plaquettes) avant de recommencer à administrer Lomustine « medac ».

Population pédiatrique

Jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles, l'administration de Lomustine « medac » aux enfants atteints de tumeurs malignes autres que des tumeurs cérébrales doit être limitée aux centres spécialisés et aux situations exceptionnelles. La posologie chez l'enfant, comme chez l'adulte, dépend de la surface corporelle (120 à 130 mg/m² toutes les six à huit semaines, avec les mêmes réserves que chez l'adulte).

Mode d'administration

Lomustine « medac » est administré par voie orale.

4.3 Contre-indications

La lomustine peut provoquer des malformations congénitales. Il est recommandé aux hommes et aux femmes de prendre des mesures contraceptives pendant le traitement par la lomustine et pendant 6 mois après le traitement. Les hommes doivent être informés du risque de stérilité irréversible lié au traitement par la lomustine (voir rubrique 4.6).

Lomustine « medac » ne doit pas être administré aux patientes enceintes ou aux mères qui allaitent.

Les autres contre-indications sont :

- Hypersensibilité à la(les) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 ;
- Hypersensibilité antérieure aux nitrosourées ;
- Échec antérieur de la tumeur à répondre à d'autres nitrosourées ;
- Myélosuppression sévère ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- Maladie cœliaque ou allergie au blé ;
- L'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients recevant une chimiothérapie par Lomustine « medac » doivent être suivis par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer. La myélosuppression retardée, notamment la thrombopénie et la leucopénie, qui peut favoriser des hémorragies et des infections sévères chez un patient déjà immunodéprimé, constitue l'effet toxique le plus fréquent et le plus grave de la lomustine.

Par conséquent, des numérations sanguines doivent être effectuées avant d'instaurer le traitement et à intervalles fréquents (de préférence une fois par semaine pendant au moins 6 semaines après une dose ; voir rubrique 4.8) pendant le traitement. Le traitement et la posologie sont principalement régis par le taux d'hémoglobine, la numération de globules blancs et la numération plaquettaire. Les fonctions hépatique et rénale doivent également être évaluées régulièrement.

Les patients doivent être impérativement informés de ne pas utiliser des doses plus fortes de lomustine que celles recommandées par le médecin. Ils doivent en outre être informés que la lomustine doit être administrée en une seule prise par voie orale, et qu'elle ne sera pas répétée avant au moins 6 semaines.

La toxicité de la lomustine sur la moelle osseuse étant cumulative, dès lors, un ajustement posologique doit être envisagé en fonction du nadir des numérations globulaires de la dose précédente.

Des précautions doivent être prises en cas d'administration de la lomustine chez les patients présentant une diminution des plaquettes, leucocytes ou érythrocytes circulants.

La toxicité pulmonaire de la lomustine semble être dose-dépendante (voir rubrique 4.8). Des tests de la fonction respiratoire doivent être effectués avant l'administration de la dose initiale, puis répétés fréquemment pendant le traitement. Les patients présentant une capacité vitale forcée (CVF) ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) initiales inférieures à 70 % des valeurs théoriques sont particulièrement à risque.

La lomustine pouvant être à l'origine d'une insuffisance hépatique, un contrôle régulier de la fonction hépatique est recommandé (voir rubrique 4.8).

Des contrôles réguliers de la fonction rénale devront également être effectués (voir rubrique 4.8).

L'utilisation sur le long terme de nitrosourées a été signalée comme potentiellement associée à l'apparition de tumeurs secondaires.

Toute manipulation de produits anticancéreux impose de prendre des précautions. Des mesures doivent être prises pour éviter d'y être exposé. Ces mesures consistent à porter un équipement approprié, comme par ex. des gants, et se laver les mains à l'eau et au savon après la manipulation de ces produits.

Les patients présentant des maladies héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée.

La prise de Lomustine « medac » en association avec la théophylline ou avec la cimétidine, un antagoniste des récepteurs H₂, peut majorer la toxicité de la moelle osseuse. La résistance croisée avec d'autres nitrosourées est habituelle, mais la résistance croisée avec les agents alkylants classiques est inhabituelle.

Un prétraitement par le phénobarbital peut entraîner une réduction de l'effet antitumoral de la lomustine en raison d'une élimination accélérée causée par l'induction des enzymes hépatiques microsomiales.

Il existe un risque accru de maladie vaccinale généralisée mortelle en cas d'utilisation avec le vaccin de la fièvre jaune. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés (voir rubrique 4.3)

L'administration concomitante de médicaments antiépileptiques et de médicaments chimiothérapeutiques dont la lomustine peut entraîner des complications secondaires à une interaction pharmacocinétique entre les médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lomustine « medac » est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). L'utilisation sans danger pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend (qu'elle reçoit) ce médicament, il convient de l'informer du danger potentiel pour le fœtus. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse.

Allaitement

Lomustine « medac » est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En raison de la nature lipophile de la lomustine, il est probable qu'elle soit excrétée dans le lait maternel. Comme il existe un risque potentiel pour le nourrisson, il convient de décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Lomustine « medac » en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

La lomustine peut avoir un effet mutagène. Il est donc conseillé aux hommes traités par la lomustine de ne pas engendrer un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après, et de demander conseil sur la conservation du sperme avant le début du traitement, étant donné la possibilité d'une infertilité irréversible causée par le traitement par la lomustine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Lomustine « medac » gélules peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison par ex. de nausées et de vomissements.

4.8 Effets indésirables

La liste est présentée par classe de systèmes d'organes et par fréquence

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme MedDRA
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>	Fréquence indéterminée	Leucémie aiguë, syndrome myélodysplasique
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Leucopénie
	Fréquence indéterminée	Insuffisance de la moelle osseuse, thrombopénie, anémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquence indéterminée	Coordination anormale, désorientation, léthargie, dysarthrie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquence indéterminée	Fibrose pulmonaire, infiltration pulmonaire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, stomatites
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquence indéterminée	Transaminases augmentées, bilirubine sanguine augmentée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquence indéterminée	Alopécie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquence indéterminée	Atteinte rénale, azotémie, atrophie surrénalienne, lésion du rein
<i>Investigations</i>	Fréquence indéterminée	Phosphatase alcaline sanguine augmentée

Affections hématologiques et du système lymphatique

L'effet indésirable principal est une toxicité médullaire retardée ou prolongée. Elle survient habituellement quatre à six semaines après l'administration du médicament et est dose-dépendante. La thrombopénie apparaît environ quatre semaines après l'administration d'une dose de Lomustine « medac » et persiste une à deux semaines avec un nombre de plaquettes d'environ 80 - 100 000/mm³. La leucopénie apparaît environ cinq à six semaines après l'administration d'une dose et persiste une à deux semaines avec un nombre de globules blancs de 4 - 5 000/mm³.

La toxicité hématologique peut être cumulative se traduisant par une baisse du nombre de globules blancs et de la numération plaquettaire à mesure que les doses du médicament se répètent. Environ 65 % des patients qui reçoivent 130 mg/m² présentent un nombre de globules blancs inférieur à 5 000 globules blancs/mm³. Trente-six pourcent présentent un nombre de globules blancs inférieur à 3 000/mm³. La thrombopénie est généralement plus sévère que la leucopénie. Toutefois, les deux peuvent être des toxicités limitant la dose.

Des cas de leucémies aiguës et de myélodysplasies ont été rapportés chez les patients recevant un traitement à long terme par nitrosourées.

Une anémie peut également survenir, mais elle est généralement moins fréquente et moins sévère que la thrombopénie ou la leucopénie.

Troubles gastro-intestinaux

Des nausées et des vomissements surviennent généralement quatre à six heures après la prise d'une dose unique complète de Lomustine « medac » et durent 24 à 48 heures, suivis d'une anorexie pendant deux ou trois jours. Les effets sont moins gênants si la dose de 6 semaines est fractionnée en trois doses administrées les trois premiers jours de la période de six semaines. Toutefois, la tolérance gastro-intestinale est généralement bonne si des antiémétiques prophylactiques sont administrés (par ex. métoclopramide ou chlorpromazine). Des troubles de la fonction hépatique ont été fréquemment rapportés. Ils sont légers dans la plupart des cas. Dans de rares cas, un ictère cholestatique se produit. Une élévation transitoire des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, LDH ou phosphatase alcaline) est occasionnellement observée. Plus rarement, les patients sont atteints de stomatite et de diarrhée.

Affections du système nerveux

Des symptômes neurologiques bénins, comme par ex. l'apathie, la désorientation, la confusion et le bégaiement peuvent survenir de manière peu fréquente lors d'une association thérapeutique avec d'autres médicaments antinéoplasiques ou une radiothérapie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumonie interstitielle ou de fibrose pulmonaire ont été rarement rapportés.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas isolés de défaillance rénale, d'atrophie rénale, et d'azotémie progressive ont été rapportés après un traitement prolongé par la lomustine et les nitrosourées apparentées atteignant une dose totale cumulative élevée. Il est donc recommandé de ne pas dépasser une dose totale cumulative maximale de lomustine de 1 000 mg/m². Des lésions rénales ont également été rapportées occasionnellement chez des patients recevant des doses totales plus faibles.

Autres effets indésirables

La perte des cheveux a été signalée dans de rares cas.

Dans des cas isolés, une perte de l'acuité visuelle irréversible a été signalée après une association thérapeutique de lomustine et de radiothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le

système de carte jaune à : www.mhra.gov.uk/yellowcard ou recherchent la Carte Jaune de MHRA [Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé] sur Google Play ou Apple App Store.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage accidentel, parfois d'issue fatale, ont été rapportés avec la lomustine. Les symptômes de surdosage par Lomustine « medac » comprendront probablement une toxicité de la moelle osseuse, une toxicité hématologique, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements, diarrhée, anorexie, léthargie, vertiges, anomalies de la fonction hépatique, toux et essoufflement.

Mesures d'urgence

Le surdosage doit être immédiatement traité par un lavage gastrique.

Antidote

Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage par Lomustine « medac ». Il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien. Un produit sanguin de remplacement approprié doit être administré selon les besoins cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytostatiques, agents alkylants, code ATC : L01A D02

Il semblerait que son mode d'action soit d'une part celui d'un agent alkylant et d'autre part l'inhibition de plusieurs étapes de la synthèse de l'acide nucléique ainsi que l'inhibition de la réparation des cassures simple brin dans les chaînes d'ADN.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lomustine « medac » est facilement absorbé par le tractus intestinal. Une concentration plasmatique maximale de 0,5 - 2 ng/ml est atteinte 3 heures après une dose par voie orale de 30 à 100 mg/m².

L'élimination plasmatique du groupe chloroéthyle se fait en une seule phase avec une demi-vie de 72 heures. L'élimination plasmatique du groupe cyclohexyle se fait en deux temps avec des demi-vies de 4 heures ($t_{1/2\alpha}$) et 50 heures ($t_{1/2\beta}$). Après l'administration orale de lomustine marquée avec une substance radioactive, la barrière hémato-encéphalique est franchie. Environ 15 à 30 % de la radioactivité mesurée dans le plasma peuvent être détectés dans le liquide céphalo-rachidien.

Lomustine « medac » est rapidement métabolisé et les métabolites sont excrétés principalement par les reins. Lomustine « medac » ne peut à aucun moment être détecté sous sa forme active dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

La lomustine est toxique et tératogène pour l'embryon chez le rat et est toxique pour l'embryon chez le lapin à des paliers de dose équivalents aux doses administrées chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Teneur de la gélule :

Lactose

Amidon de blé

Talc

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Gélatine

Carmin d'indigo E132

Dioxyde de titane E171

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans dans son emballage d'origine.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Securitainers contenant 20 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PL 11587/0003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

25 août 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2020