

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cecenu® 40 mg, gélule

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule de Cecenu contient 40 mg de lomustine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cecenu est utilisé en polythérapie :

- dans le traitement palliatif des tumeurs du cerveau et des métastases cérébrales d'autres tumeurs ;
- en cas de maladie de Hodgkin à un stade avancé, si la ligne de chimiothérapie définie n'agit plus ;
- en cas de tumeurs malignes de la peau (mélanome malin métastatique) ; et
- en cas de cancer du poumon (cancer du poumon à petites cellules).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cecenu ne doit être entrepris que par un oncologue expérimenté, car une surveillance de la numération globulaire, ainsi que des fonctions hépatique et rénale est nécessaire.

#### Posologie

Avant chaque nouvelle administration de Cecenu, une numération globulaire doit être effectuée et la posologie doit être ajustée. Une toxicité cumulée sur la moelle osseuse, en particulier concernant les thrombocytes, peut nécessiter un allongement des intervalles sans traitement.

La dose totale cumulée ne doit pas atteindre 1 000 mg de lomustine/m<sup>2</sup> de surface corporelle, car il existe un risque de fibrose pulmonaire.

Sauf prescription contraire dans la polythérapie :

70 – 100 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (= 1,6 – 2,3 mg/kg de masse corporelle) toutes les 6 semaines.

En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

### Mode d'administration

Voie orale.

Cecenu doit être pris de préférence le soir, avant d'aller se coucher ou trois heures après un repas.

Un traitement antiémétique prophylactique est recommandé.

### Durée d'utilisation

Les instructions de la rubrique Posologie doivent être respectées rigoureusement.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s), à d'autres dérivés de la nitrosourée ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Grossesse ;
- Pour les patients atteints de la maladie cœliaque, une analyse bénéfique/risque particulière doit être effectuée compte-tenu de la présence d'amidon de blé ;
- Forte réduction des numérations des thrombocytes et des leucocytes ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- L'utilisation concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune ou d'autres vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients immunosupprimés (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Pour les patients atteints de la maladie cœliaque, une analyse bénéfique/risque particulière doit être effectuée compte-tenu de la présence d'amidon de blé.

Le traitement par Cecenu ne doit être entrepris que par un oncologue expérimenté.

Une atteinte tardive de la moelle osseuse, en particulier une thrombopénie et une leucopénie, susceptible de contribuer à des hémorragies et des infections généralisées chez des patients déjà fragiles, fait partie des effets indésirables les plus fréquents et les plus graves de la lomustine.

Les numérations globulaires doivent être contrôlées toutes les semaines jusqu'à 6 semaines après une administration (voir rubrique 4.8). A la dose recommandée, Cecenu ne doit pas être utilisé à une fréquence supérieure à toutes les 6 semaines.

Les patients doivent être expressément informés de prendre seulement la dose prescrite par le médecin. Ils doivent en outre être avertis que Cecenu par voie orale en dose unique doit être pris à intervalles de 6 semaines.

La toxicité de Cecenu pour la moelle osseuse étant cumulative, la dose doit être ajustée en fonction du nadir de la dose précédente.

La prudence est de mise chez les patients présentant de faibles numérations des thrombocytes ou des leucocytes, ainsi que chez les patients ayant des taux réduits d'érythrocytes.

La toxicité pulmonaire de la lomustine semble être dose-dépendante (voir rubrique 4.8). Avant le début du traitement, un examen pulmonaire complet doit donc être pratiqué et des examens de contrôle des poumons réguliers sont recommandés pendant le traitement. Les

patients ayant des taux de départ inférieurs à 70 % de la capacité vitale forcée ou du facteur de transfert de monoxyde de carbone sont particulièrement à risque.

Comme la lomustine est susceptible de provoquer des insuffisances hépatiques, il est recommandé de tester la fonction hépatique régulièrement (voir rubrique 4.8).

La fonction rénale doit être testée régulièrement (voir rubrique 4.8).

Selon des rapports, l'utilisation à long terme de substances nitrosurées est potentiellement associée au développement de maladies malignes secondaires.

En cas de traitement par substances à effet cytostatique, la prudence est de mise. Des mesures doivent être prises pour limiter l'exposition ; il s'agit notamment de porter des gants et de se laver les mains avec du savon après la manipulation de ces produits.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante d'antiépileptiques ou d'autres agents chimiothérapeutiques et de Cecenu peut provoquer des complications dues aux interactions pharmacocinétiques. L'utilisation d'autres cytostatiques peut renforcer la toxicité de Cecenu sur la moelle osseuse. Pour l'heure, on ne peut pas exclure une résistance croisée avec d'autres substances alkylantes.

Dans certains cas, la prise concomitante de gélules de Cecenu et de théophylline ou de l'antihistaminique H<sub>2</sub> cimétidine peut également augmenter la toxicité sur la moelle osseuse.

Un prétraitement par phénobarbital peut diminuer l'effet antitumoral de Cecenu en raison de l'élimination accélérée par l'induction d'enzymes hépatiques microsomales.

L'utilisation concomitante du vaccin contre la fièvre jaune et de lomustine peut provoquer de graves complications systémiques liées à la vaccination. L'utilisation de vaccins vivants chez des patients immunosupprimés est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas d'informations sur l'utilisation sûre de la lomustine pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Cecenu est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il doit être déconseillé aux femmes en âge de procréer de débuter une grossesse. En cas d'indication vitale de traitement d'une patiente enceinte, il convient de demander un avis médical sur le risque d'effets préjudiciables pour l'enfant lié au traitement.

En cas de début de grossesse pendant le traitement, il convient de solliciter un conseil génétique.

##### Allaitement

Compte-tenu de sa propriété lipophile, la lomustine passe vraisemblablement dans le lait maternel. L'allaitement est proscrit pendant le traitement en raison du risque potentiel pour l'enfant. Pour les patientes qui souhaitent allaiter, le rapport bénéfice/risque doit être évalué en termes de bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et d'utilité du traitement pour la mère. Cette évaluation doit permettre de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement de la mère.

## Fertilité

La lomustine peut être mutagène. Il est donc recommandé aux hommes traités par lomustine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois par la suite, et de demander conseil sur la conservation du sperme avant le début du traitement en raison du risque d'infertilité irréversible due au traitement par lomustine.

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

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

Les nausées et les vomissements provoqués par les gélules de Cecenu peuvent toutefois entraîner une diminution de l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines. Cela s'applique d'autant plus en cas d'association à l'alcool.

## **4.8 Effets indésirables**

Les catégories suivantes sont appliquées à l'évaluation des effets indésirables :

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

Infections et infestations	Fréquents : Infections
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Très rares : Cancers secondaires, notamment leucémies secondaires, syndromes myélodysplasiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquents : Myélosuppression, pancytopénie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, anémie
Affections du système nerveux	Peu fréquents : Apathie, désorientation, ataxie, bégaiement  Fréquence indéterminée : Troubles de coordination, léthargie, dysarthrie
Affections oculaires	Très rares : En association avec une radiothérapie, lésion irréversible du nerf optique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rares : Pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire  Fréquence indéterminée : Infiltration pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquents : Nausée, vomissement, anorexie  Rares : Diarrhée, stomatite
Affections hépatobiliaires	Fréquents : Insuffisance hépatique légère

	Peu fréquents : Augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH, phosphatase alcaline)  Rares : Ictère cholestatique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rares : Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquents : Lésion rénale, insuffisance rénale  Fréquence indéterminée : Azotémie, atrophie des reins
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents : Fièvre
Investigations	Fréquence indéterminée : Bilirubine sanguine augmentée

La myélosuppression et les nausées/vomissements sont les manifestations les plus fréquentes.

#### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Des cas isolés de tumeurs malignes secondaires, notamment de leucémies secondaires et de syndromes myélodysplasiques, ont été rapportés après un traitement de long terme.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

La toxicité hématologique tardive constitue l'un des effets indésirables les plus fréquents et les plus graves de la lomustine. Elle se manifeste généralement 4 – 6 semaines après la prise et est dose-dépendante. Une pancytopénie, accompagnée d'une neutropénie, une leucopénie, une thrombopénie et une anémie, est possible. La thrombopénie intervient généralement 4 – 5 semaines après le début du traitement, puis dure 1 – 2 semaines. Une neutropénie se développe généralement au bout de 5 – 6 semaines et dure 1 – 2 semaines. La toxicité hématologique peut être cumulative et accentue la baisse des leucocytes et des thrombocytes au cours du traitement.

Environ 65 % des patients recevant une dose de 130 mg/m<sup>2</sup> ont affiché des taux de leucocytes inférieurs à 5 000 leucocytes/mm<sup>3</sup>. 36 % ont présenté un taux de leucocytes inférieur à 3 000/mm<sup>3</sup>. La thrombopénie est généralement plus grave que la leucopénie, mais les deux constituent des effets indésirables limitant la dose.

La lomustine peut provoquer une dépression cumulative de la moelle osseuse se manifestant par des taux beaucoup plus faibles ou des durées prolongées de suppression après des doses répétées.

La survenue de leucémies aiguës et de dysplasies de la moelle osseuse a été rapportée chez des patients sous traitement de longue durée par nitrosourées.

Une anémie peut également survenir, mais elle est globalement moins fréquente et moins grave que la thrombopénie et la leucopénie.

#### Affections du système nerveux

Symptômes neurologiques peu fréquents modérés, notamment apathie, désorientation, ataxie et bégaiement. Ces symptômes se manifestent principalement en cas d'association à d'autres substances antinéoplasiques ou à des rayons.

### Affections oculaires

Une atteinte irréversible du nerf optique peut survenir très rarement en association avec une radiothérapie.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

La toxicité pulmonaire, caractérisée par une infiltration pulmonaire, une pneumonie interstitielle ou une fibrose pulmonaire, est rare. Des toxicités ont été rapportées après une durée d'utilisation de 6 mois ou plus après le début du traitement avec des doses cumulées supérieures à 1 100 mg/m<sup>2</sup>. Un cas de toxicité pulmonaire a été rapporté après une dose cumulée de 600 mg seulement.

Des rapports de patients présentant des tumeurs intracrâniennes et ayant pris des nitrosourées pendant leur enfance ou alors qu'ils étaient jeunes adultes décrivent la survenue de fibroses pulmonaires jusqu'à 17 ans après le traitement.

### Affections gastro-intestinales

Les nausées et les vomissements sont très fréquents 3 à 6 heures après la prise de lomustine et durent 1 – 2 jours, puis sont suivis d'une anorexie pendant 2 – 3 jours. Le fractionnement de la dose sur 6 semaines en 3 doses les premiers jours de la période de 6 semaines est susceptible d'atténuer ces effets indésirables. Normalement, la tolérance gastrointestinale est bonne lorsque des antiémétiques sont administrés préventivement et que le patient prend la lomustine à jeun. La diarrhée et la stomatite sont plus rares.

### Affections hépatobiliaires

De troubles légers de la fonction hépatique sont fréquents. On observe peu fréquemment une hausse généralement temporaire des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, LDH ou phosphatase alcaline, ou une hausse du taux de bilirubine dans le sang). L'ictère cholestatique et l'insuffisance hépatique sont rares.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'alopécie se manifeste rarement.

### Affections du rein et des voies biliaires

Des atteintes rénales, comme le rétrécissement des reins et l'azotémie progressive, ont été rapportées chez des patients recevant de fortes doses cumulées dans le cadre d'un traitement de long terme. Suite à un traitement prolongé par lomustine, une insuffisance rénale a été rapportée peu fréquemment. Dans ces cas, la dose cumulée était supérieure à 1 500 mg/m<sup>2</sup>. On ne peut toutefois pas exclure sa survenue à plus faibles doses, car il existe des signalements de patients ayant subi une atteinte rénale à plus faibles doses. La dose maximale de lomustine de 1 000 mg/m<sup>2</sup> ne doit donc pas être dépassée.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

La fièvre et les infections sont fréquentes en conséquence de la myélosuppression.

### 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 national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

Des surdosages de lomustine ayant eu une issue fatale ont été rapportés.

Les surdosages de Cecenu peuvent amplifier les effets indésirables. Ces derniers se manifestent principalement par une myélosuppression significative, en particulier par une leucopénie et une thrombopénie. Des troubles du tractus gastrointestinal, des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, une anorexie, une léthargie ou une somnolence, des troubles de la fonction hépatique, une toux ou une détresse respiratoire et des troubles neurologiques sont possibles. Dans des cas graves, une défaillance multiviscérale est possible.

En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu immédiatement et des mesures symptomatiques doivent être instaurées. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Il convient d'envisager une prophylaxie anti-infectieuse par mesure d'accompagnement. Dans des cas graves, un traitement en soins intensifs est nécessaire.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : la lomustine est un dérivé de la nitrosourée à effet cytostatique appartenant à la classe des substances alkylantes, code ATC : L01A D02

En conditions physiologiques, la substance active de Cecenu, la lomustine, se dégrade en hydroxyde d'alkyldiazonium et en alkyl-isocyanate. Le premier agit en alkylant les molécules de cytosine et de guanine de l'ADN et produit des maillages des cordons intermédiaires de l'ADN. L'alkyl-isocyanate réagit par carbamylation avec les protéines cellulaires.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Suite à l'administration par voie orale, Cecenu est rapidement résorbé et métabolisé. La diminution du groupe chloréthyle dans le plasma démontre un processus monophasé avec une demi-vie de 72 heures. Le reste de cyclohexyle chute en deux temps, en  $t_{1/2\alpha}$  à 4 heures et en  $t_{1/2\beta}$  à 50 heures. La part de cyclohexyle se lie à 60 % aux protéines plasmatiques. La barrière hématoencéphalique est franchie suite à l'administration par voie orale de Cecenu marqué radioactivement. Environ 15 – 30 % de la radioactivité mesurée dans le plasma est détectée dans le liquide céphalorachidien.

Des concentrations accrues en Cecenu ont été détectées dans la bile, le foie, les poumons et les reins. Les produits de décomposition de Cecenu sont principalement excrétés par les reins.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### Toxicités aiguë et chronique

Dans les études sur les animaux, la lomustine ne présente pas d'autres manifestations toxiques que celles connues en clinique.

#### Toxicité pour la reproduction

A des doses correspondant à celles utilisées chez l'humain, la lomustine est fœtotoxique et tératogène chez le rat et fœtotoxique chez le lapin. La lomustine agit négativement sur la fertilité des animaux mâles à des doses similaires à la dose thérapeutique humaine.

#### Mutagénicité et cancérogénicité

La lomustine pourrait démontrer un potentiel mutagène. Dans des études de long terme menées sur des rats et des souris, la lomustine affiche un potentiel cancérogène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose, amidon de blé, talc, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane, laque aluminique d'indigotine

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Dans des conditions de conservation correctes, Cecenu se conserve trois ans.

Le médicament ne doit plus être utilisé après la date de péremption.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballage d'origine de 5 gélules  
Emballage d'origine de 20 gélules  
Emballage d'origine de 50 gélules

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel

Tél. :+49 (0)4103 8006-0  
Fax :+49 (0)4103 8006-100

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

982.00.00

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 novembre 1980  
Date de dernier renouvellement : 30 mai 2001

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2016

**11. CONDITION DE VENTE**

Médicament soumis à prescription médicale