

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alkeran 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Melfalaani 2 mg.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia. Ne ovat pyöreitä (ø 6,5 mm) ja kaksoiskuperia; toisella puolella kaiverrus GX EH3 ja toisella A.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Multippeli myelooma, pitkälle edennyt ovarioadenokarsinooma, seminoma generalisata.

4.2. Annostus ja antotapa

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, tiheät veriarvojen mittaukset ovat olennaisia hoidon aikana ja annosta lykätään tai säädetään tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Melfalaanin imeytyminen vaihtelee yksilöiden välillä. Annosta voidaan joutua varovaisesti nostamaan, kunnes myelosuppressio havaitaan. Näin varmistetaan se, että vaikuttavan aineen riittävä hoidollinen lääkeainepitoisuus saavutetaan. Melfalaanitabletit on nieltävä kokonaisina.

Annostus

Multippeli myelooma

Tyypillinen annos on 0,15 mg/painokiloa kohden/vrk jaettuna useampaan annokseen, neljän päivän ajan; tämä toistetaan kuuden viikon välein. On kuitenkin käytetty useita erilaisia annoskaavioita ja sen vuoksi on syytä tutustua alan kirjallisuuteen yksityiskohtien selvittämiseksi.

Melfalaanin antaminen yhdessä prednisonin kanssa voi olla tehokkaampaa kuin pelkän melfalaanin antaminen. Kombinaatiota annetaan yleensä vaihtovuoroisesti .

Hoidon jatkaminen hoitoon vastanneille potilaille yli vuoden ajan ei näytä parantavan hoitotulosta.

Levinnyt ovarioadenokarsinooma

Tyypillinen annos on 0,2 mg/painokiloa kohden/vrk viiden päivän ajan; tämä toistetaan joka neljäs - joka kahdeksas viikko, tai kun perifeerinen verenkuvaa on toipunut .

Koska melfalaanin jatkuva käyttö voi johtaa vakavaan myelosuppressioon, on erittäin tärkeää, että verenkuvaa seurataan säännöllisesti koko hoidon ajan ja lääkkeen antaminen keskeytetään tai annosta pienennetään tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Melfalaanin käyttö lapsille, käyttäen tavanomaista annostelua, on harvoin indikoitua eikä annossuosituksia voida antaa.

Iäkkäät

Tätä potilasryhmää koskevaa erityistietoa ei ole, vaikka melfalaania annetaan usein vanhuksille tavanomaisina annoksina.

Heikentynyt munuaistoiminta

Alkeranin puhdistuma, joka muutenkin vaihtelee henkilöstä toiseen, on heikompaa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (katso kohta 4.4). Olemassa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella ei voida antaa selkeitä annoksen alentamissuosituksia annosteltaessa melfalaanitabletteja potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, mutta on perusteltua antaa alussa pienempiä annoksia, kunnes potilaan sietokyky on selvitetty.

4.3. Vasta-aiheet

- Myelosuppressio (kemoterapia, sädehoito).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sytostaatteja ei saa antaa raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.
- Imetys.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melfalaani on sytostaatti, joka luetaan alkyloivien aineiden luokkaan. Vain sellaisten lääkäreiden tulee määrätä melfalaania, joilla on aikaisempaa kokemusta vastaavien aineiden käytöstä malignien tautien hoidossa.

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa johtaa infektiin potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Seuranta

Melfalaani on myelosuppressiivien aine. Liiallisen myelosuppression ja korjautumattoman luuydinaplasian välttämiseksi on oleellista, että verenkuvaa seurataan usein hoidon aikana ja tarvittaessa annosta siirretään tai pienennetään.

Veriarvot voivat laskea vielä sen jälkeen, kun hoito on lopetettu. Sen vuoksi hoito on lopetettava välittömästi, kun havaitaan merkkejä liian suuresta leukosyyttien tai verisolujen määrän laskusta.

Melfalaania on lisääntyneen luuydintoksisuusvaaran vuoksi annettava varoen potilaille, jotka ovat vastikään saaneet muuta kemoterapiaa tai sädehoitoa.

Heikentynyt munuaistoiminta

Melfalaanin poistuminen voi vähentyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt ja joilla voi myös olla ureemista luuytimen suppressiota. Annoslasku voi siksi olla tarpeen (ks. kohta 4.2), ja näitä potilaita on seurattava tarkasti.

Mutageenisuus

Potilailla, joita on hoidettu melfalaanilla on havaittu kromosomipoikkeavuuksia.

Karsinogeenisyys (uudet primaarikasvaimet)

Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Kuten muutkin alkyloivat aineet, melfalaanin on raportoitu aiheuttavan leukemiaa, erityisesti iäkkäillä potilailla pitkään jatkuneen yhdistelmähoidon ja sädehoidon jälkeen. Akuutin leukemian esiintymistä on raportoitu tapauksissa, joissa melfalaania on käytetty amyloidoosisen, malignin melanooman, multipplein myelooman, makroglobulinemian, kylmä-agglutiniinisyndrooman ja ovario-karsinooman hoitoon.

Verrattaessa alkyloivia aineita saaneita munasarjasyöpäpotilaita sellaisiin, jotka eivät saaneet niitä, havaittiin, että alkyloivien aineiden, kuten melfalaanin, käyttö lisäsi merkittävästi akuutin leukemian esiintyvyyttä.

Ennen hoidon aloittamista leukemogeenistä riskiä (AML ja MDS) pitää verrata mahdollisiin hoidosta koituihin etuihin etenkin, jos harkitaan melfalaanin käyttöä yhdessä talidomidin tai lenalidomidin ja prednisonin kanssa. Syynä on se, että näiden yhdistelmähoitojen on osoitettu lisäävän leukemogeenistä riskiä. Lääkärin on siksi tutkittava potilas tavallisin arviointimenetelmin ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, jotta syöpä voidaan havaita ajoissa ja tarvittaessa aloittaa siihen hoito.

Kiinteät kasvaimet

Alkyloivien aineiden käyttöön on liittynyt uusien primaarikasvainten kehittymistä. Melfalaanin yhteiskäyttöön etenkin lenalidomidin ja prednisonin kanssa, sekä vähemmässä määrin talidomidin ja prednisonin kanssa, on liittynyt suurentunut uusien kiinteiden primaarikasvainten riski iäkkäillä potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipple myelooma.

Potilaiden ominaisuudet (esim. ikä, etninen tausta), ensisijainen käyttöaihe ja hoitoon liittyvät tekijät (esim. sädehoito, elinsiirrot) sekä ympäristön riskitekijät (esim. tupakointi) pitää arvioida ennen kuin potilas käyttää melfalaania.

Ehkäisy

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttöä ei suositella, koska potilailla, jotka käyttävät melfalaania yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdistelmänä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa, on suurentunut laskimotromboemolian riski. Jos potilas käyttää parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja, hänen pitää siirtyä käyttämään jotakin muuta luotettavaa ehkäisy menetelmää (esim. ovulaation estävät, pelkkää progestiinia [kuten desogestreetiä] sisältävät ehkäisytabletit, estemenetelmä tms.). Laskimotromboemoliariski jatkuu 4–6 viikon ajan yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen.

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (tromboemboliset tapahtumat)

Melfalaanin käyttöön yhdistelmänä lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdistelmänä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa liittyy suurentunut laskimotromboemolian riski. Tromboosiprofylaksiaa on annettava vähintään 5 ensimmäisen hoitokuukauden ajan etenkin potilaille, joilla on useampia tromboosin riskitekijöitä. Päätös antitromboottisiin suoja toimiin ryhtymisestä on tehtävä sen jälkeen, kun yksittäisen potilaan perusriskitekijät on arvioitu huolella (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalla on jokin tromboembolinen tapahtuma, hoito pitää keskeyttää ja normaali antikoagulaatiohoito aloittaa. Kun potilaan tila on stabiloitu antikoagulaatiohoidolla ja tromboembolisen tapahtuman mahdolliset komplikaatiot on hoidettu, hyöty-riskiarviosta riippuen potilaille voidaan alkaa uudestaan antaa alkuperäisannoksen mukainen määrä melfalaania yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa. Potilaan on jatkettava antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoitajakson ajan.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä organismeja sisältävät rokotteet

Eläviä, heikennettyjä organismeja sisältävien rokotteiden antoa ei suositella potilaille, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Nalidiksiinihappo

Nalidiksiinihappo yhdessä korkea-annoksisen iv-melfalaanin kanssa on aiheuttanut lapsipotilaiden kuolemia, joissa välittömänä kuolinsyynä on ollut hemorraaginen enterokoliitti.

Busulfaani

Kun pediatria potilaita on hoidettu busulfaani-melfalaaniyhdistelmällä, on raportoitu, että melfalaanin anto alle 24 tuntia viimeisen suun kautta annetun busulfaaniannoksen jälkeen voi vaikuttaa toksisuuksien kehittymiseen.

Siklosporiini

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on kuvattu luuytimensiirtopotilailla, jotka saivat esihoidona korkea-annoksista iv-melfalaania ja myöhemmin siklosporiinia kääntheishyljinnän estämiseen.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Melfalaanin teratogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Sen mutageeniset ominaisuudet ja rakenteellinen samankaltaisuus teratogeenisiin yhdisteisiin huomioiden on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä poikkeamia lääkeaineella hoidettavien potilaiden lapsissa.

Melfalaanin käyttöä pitää mahdollisuuksien mukaan välttää raskauden ja erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa mahdollista riskiä sikiölle on verrattava äidin mahdollisesti saamaan hyötyyn.

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapioiden yhteydessä, riittäviä ehkäisykeinoja on käytettävä, kun kumpi tahansa partnereista saa melfalaanihoitoa.

Imetys

Melfalaania käyttävät äidit eivät saa imettää.

Hedelmällisyys

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan heikentymistä naisilla, joilla ei ole ollut vaihdevuosisia, aiheuttaen amenorreaa merkittäväällä määrällä potilaita.

Joidenkin eläinkokeiden perusteella on osoitettu, että melfalaani voi vaikuttaa negatiivisesti spermatogeneesiin (ks. kohta 4.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriliteettiä miespuolisissa potilaissa. Melfalaanihoitoa saaville miehille suositellaan, että he eivät siitä lasta hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen ja että he keskustelevat sperman keräämisestä ennen hoidon aloittamisesta johtuen melfalaanihoidon mahdollisesti aiheuttamasta pysyvästä steriliteetistä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että melfalaani voi olla letaalisti embryotoksinen ja sitä on pidettävä potentiaalisesti teratogeenisena. Sen vuoksi on mahdollista, että melfalaani aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia sillä hoidettujen potilaiden jälkeläisissä.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tietoja.

4.8. Haittavaikutukset

Alkeranille ei ole uudenaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten frekvenssien arvioinnissa. Haittavaikutusten insidenssi voi vaihdella käyttöaiheesta ja annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleiset: $>1/10$, yleiset: $>1/100 - <1/10$, melko harvinaiset: $>1/1000 - <1/100$, harvinaiset: $>1/10\,000 - <1/1000$, hyvin harvinaiset: $<1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät neoplasmat (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Toissijainen, akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä (katso kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuytimen toiminnan väheneminen, joka johtaa leukopeniaan, tromosytopeniaan ja anemiaan
	Harvainen	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvainen	Yliherkkyys ¹ (katso kohta Iho ja ihonalainen kudosis)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkofibroosi (mukaan lukien kuolemantapauksia)
Ruoansulatusjärjestelmä	Hyvin yleinen	pahoinvointi ² , oksentaminen ² ja ripuli; suutulehdus korkeilla annoksilla
	Harvainen	Suutulehdus tavallisilla annoksilla
Maksa ja sappi	Harvainen	Maksan toimintahäiriöt maksan toimintotestien epänormaaliuksista kliinisiin tapahtumiin, kuten hepatiittiin ja keltatautiin
Ihon ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö suurilla annoksilla
	Yleinen	Hiustenlähtö tavallisilla annoksilla
	Harvainen	Makulopapulaarinen ihottuma ja pruritus (katso Immuunijärjestelmä)
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kohonnut ureapitoisuus ³
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Amenorrea ja azoospermia
Verisuonisto ⁴	Tuntematon	Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume

1. Melfalaanin aiheuttamia allergisia reaktioita, kuten urtikariaa, edeemaa, ihottumaa ja anafylaktista shokkia on raportoitu epätavallisina reaktioina alkuannostuksen, toistuvan annostuksen ja erityisesti laskimonsisäisen annostuksen yhteydessä. Näihin tapahtumiin liittyviä sydämen pysähdyksiä on myös raportoitu harvoin.
2. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua, on raportoitu jopa 30 %:lla potilaista tavanomaisilla melfalaaniannoksilla.
3. Munuaisvaurioista kärsivien myeloomapotilaiden veren ureapitoisuuden on havaittu kohoavan tilapäisesti huomattavan paljon melfalaanihoidon alkuvaiheessa.
4. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, jotka liitetään melfalaanin yhteiskäyttöön talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa ja vähemmässä määrin melfalaanin yhteiskäyttöön lenalidomidin ja prednisonin kanssa, ovat muun muassa seuraavat: syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet ja merkit

Gastrointestinaalioireet, mm. pahoinvointi, oksentelu ja ripuli ovat todennäköisimmät akuutin, oraalisen yliannostuksen ensioireet. Tärkein toksinen vaikutus on luuytimen suppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan.

Hoito

Yleisiä tukihaittoja, yhdessä sopivien veren- ja verisolujensiirtojen kanssa, tulee antaa tarvittaessa ja on syytä harkita sairaalahoitoa, tulehduksilta suojaavien lääkkeiden antamista sekä hematologisten kasvutekijöiden käyttämistä.

Melfalaanille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Verenkuva on seurattava tarkoin vähintään neljän viikon ajan yliannostuksen jälkeen, kunnes toipumisesta on merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat aineet, antineoplastiset aineet, alkyloivat aineet, tyypisinappikaasuanalogit, ATC-koodi: L01AA03.

Melfalaani on kaksitehoinen alkyloiva aine. Kummastakin bis-2-kloorietyyliryhmästä muodostuvat hiiliyhdisteet mahdollistavat alkylaation muodostamalla kovalenttisen sidoksen guaniinin 7-typen kanssa, liittäen kaksi DNA-rihmaa ristikkäin ja siten estäen solujen lisääntymisen.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalinen annoksen jälkeen melfalaanin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa. Tämä koskee sekä aikaa, joka kuluu ennen kuin lääke havaitaan plasmassa, että lääkkeen huippupitoisuutta plasmassa. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötysuhteisuus vaihteli tutkimuksissa 56 %:sta 85 %:iin. Myeloablatiiviseen hoitoon liittyy suuria imeytymisvaihteluja ja näissä tilanteissa melfalaani voidaan antaa laskimoon.

Kun 18 potilaalle annettiin 0,2 - 0,25 mg/painokilo melfalaania suun kautta, maksimipitoisuudet plasmassa (jotka vaihtelivat 87 ja 350 ng/ml välillä) saavutettiin 0,5 - 2,0 tunnissa.

Melfalaanin antaminen heti ruuan jälkeen hidasti huippupitoisuuksien saavuttamista plasmassa ja pienensi AUC:tä 39 – 54 %.

Jakautuminen

Melfalaani läpäisee veriaivoesteen rajoitetusti. Useat tutkijat ovat ottaneet näytteitä selkäydinnesteestä

löytämättä lääkeainetta mitattavissa määrissä. Matalia pitoisuuksia (~10 % plasman vastaavista) havaittiin yhdessä suuriannoksisessa tutkimuksessa pediatriassa populaatiossa.

Eliminaatio

Kun 13 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta annoksella 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen, terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 90 ± 57 min ja 11 % lääkeaineesta poistui virtasta 24 tunnin aikana.

Kun 18 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta annoksella 0,2 – 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen, terminaalipuoliintumisaika oli $1,12 \pm 0,15$ h.

Erityiset potilasryhmät

Melfalaanin puhdistuma voi huonontua munuaisten vajaatoiminnassa (ks kohdat 4.2 ja 4.4).

Vanhukset

Iän ja melfalaanin puhdistuman tai eliminaation terminaalipuoliintumisajan välillä ei ole osoitettu korrelaatiota (katso kohta 4.2).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageneesi

Melfalaani on sytostaatti ja siten sitä ei ole tutkittu laajalta prekliinisissä tutkimuksissa, vaikka sen on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* ja klastogeeninen *in vivo*.

Hedelmällisyystutkimukset

Hiirille intraperitoneaalisesti annettu melfalaaniannos 7,5 mg/kg vaikutti lisääntymiskykyyn. Vaikutukset johtuvat sytotoksisuudesta tietyissä urosten itusolujen kehitysvaiheissa, ja ne aiheuttivat dominoivia kuolemaan johtaneita mutaatioita ja perinnöllisiä translokaatioita meioosin jälkeisissä itusoluissa etenkin keski- ja myöhäisvaiheen spermatideissa.

Melfalaanin vaikutusta naarashiirten kokonaislisääntymiskykyyn tutkittiin yhdessä tutkimuksessa, jossa naarashiiret saivat intraperitoneaalisen 7,5 mg/kg:n kerta-annoksen melfalaania. Tämän jälkeen naaraat sijoitettiin samaan tilaan hoitamattoman uroshiiren kanssa lähes koko hedelmällisen iän ajaksi (vähintään 347 päiväksi hoidon jälkeen). Ensimmäisen hoidonjälkeisen jakson aikana poikueiden koko väheni huomattavasti, minkä jälkeen tilanne palasi lähes täysin ennalleen. Tämän jälkeen poikueiden koko pieneni vähitellen. Samaan aikaan lisääntymiskykyisten naaraiden osuus pieneni – löydös liitettiin pienten rakkuloiden määrän aiheutettuun vähenemiseen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti;

Kalvopäällys

hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta yhteensopimattomuuksia.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä +2 - +8°C (jääkaapissa).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

25 tablettia ruskeassa lasipurkissa, jossa on turvakorkki.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Alkeran-tablettien turvallinen käsittely

Alkeranin käsittelyn yhteydessä on noudatettava sytostaattien käsittelemisestä annettuja ohjeita. Jos lääkkeen pinta ei ole rikkoutunut, tabletin käsitteleminen ei aiheuta vaaraa. Alkeran tabletteja ei pidä jakaa.

Hävittäminen

Melfalaanitabletit tulee hävittää soveltuvien, paikallisten, sytotoksisten lääkeaineiden hävittämiseen liittyvien määräysvaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

4568

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.3.1967
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alkeran 2 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Melfalan 2 mg

Hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

Tabletterna är vita till gulvita. De är runda (ø 6,5 mm), bikonvexa och märkta på ena sidan med "GX EH3" och ett "A" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom, framskridet adenokarcinom i äggstockarna, seminoma generalisata.

4.2 Dosering och administreringsätt

Eftersom melfalan är ett myelosuppressivt medel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus under behandlingen och doseringen ska skjutas upp eller justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Det förekommer individuell variation i absorptionen av melfalan. Dosen kan behöva ökas försiktigt tills myelosuppression uppnås för att säkerställa att potentiella terapeutiska nivåer har erhållits. Melfalantabletterna måste sväljas hela.

Dosering

Multipelt myelom

Normal dos är 0,15 mg/kg kroppsvikt per dag uppdelat på flera doser och administrerat i fyra dagar. Denna behandling upprepas med sex veckors intervall. Andra doseringsalternativ har även använts och för detaljer om dessa hänvisas till facklitteraturen.

Administrering av melfalan tillsammans med prednison kan vara mera effektivt än enbart melfalan. Kombinationen ges vanligen som intermitternt behandling.

Behandling under längre tid än ett år verkar inte ge någon ytterligare förbättring hos patienter som svarat på behandling.

Framsikridet adenokarcinom i äggstockarna

Vanligen ges 0,2 mg/kg kroppsvikt per dag i 5 dagar. Denna behandling upprepas var 4:e–8:e vecka eller så snart som perifera blodvärden hunnit återhämta sig.

Eftersom kontinuerlig användning av melfalan kan leda till allvarlig myelosuppression är det ytterst viktigt att regelbundet följa upp blodstatus under hela behandlingen och vid behov avbryta administrering av läkemedlet eller reducera dosen.

Pediatrisk population

Användning hos barn och med konventionell dosering är sällan indicerad och inga dosrekommendationer kan ges.

Äldre patienter

Fastän melfalan ofta ges till äldre patienter i konventionella doser finns ingen specifik information tillgänglig för administrering till denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Det förekommer individuell variation i clearance av Alkeran och hos personer med nedsatt njurfunktion är clearance reducerat (se avsnitt 4.4). Tillgängliga farmakokinetiska data medger ingen absolut rekommendation beträffande dosreduktion vid administrering av melfalantabletter till patienter med nedsatt njurfunktion, men en lägre initialdos kan i dessa fall anses lämplig tills den individuella toleransen klarlagts.

4.3 Kontraindikationer

- Myelosuppression (kemoterapi, strålbehandling).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Cytostatika får inte ges under graviditetens första trimester.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan är ett cytostatikum som hör till alkyliserande medel. Endast läkare med tidigare erfarenhet av motsvarande läkemedel för behandling av maligna sjukdomar ska ordinera melfalan.

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande attenuerade vaccin rekommenderas därför inte.

Uppföljning

Melfalan är ett myelosuppressivt medel. För att undvika för djup myelosuppression och irreversibel benmärgsaplasi är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus under behandling. Vid behov ska dosen skjutas upp eller minskas.

Antalet blodkroppar kan fortsätta falla efter avslutad behandling. Vid första tecken på ett onormalt stort fall av leukocyter eller blodkroppar ska därför behandlingen avslutas.

Melfalan ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen genomgått annan kemoterapi eller strålbehandling med tanke på ökad benmärgstoxicitet.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion och dessa patienter kan också ha uremisk benmärgsuppression. Dosreduktion kan därför vara nödvändig och patienterna ska hållas under noggrann observation (se avsnitt 4.2).

Mutagenicitet

Kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med melfalan.

Karcinogenicitet (nya primärtumörer)

Akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Liksom andra alkylerande medel har melfalan rapporterats orsaka leukemi, särskilt hos äldre patienter och efter långvarig kombinationsbehandling och strålbehandling. Akut leukemi har rapporterats då melfalan använts för behandling av amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, kall agglutininjukdom och ovariekarcinom.

Vid jämförelse av patienter med äggstockscancer som fick alkylerande medel med dem som inte fick dem, visade det sig att användningen av alkylerande medel som melfalan signifikant ökade förekomsten av akut leukemi.

Innan behandlingen sätts in ska den leukemogena risken (AML och MDS) jämföras med den potentiella nyttan med behandlingen, särskilt om melfalan övervägs i kombination med talidomid eller lenalidomid och prednison. Anledningen är att dessa kombinationsbehandlingar har visat sig öka den leukemogena risken. Därför måste läkaren undersöka patienten med konventionella undersökningsmetoder före, under och efter behandlingen, så att cancer kan upptäckas i tid och behandling sättas in vid behov.

Solida tumörer

Användningen av alkylerande medel har associerats med utvecklingen av nya primärtumörer. Användningen av melfalan i kombination med lenalidomid och prednison och till en mindre grad i kombination med talidomid och prednison har associerats med en förhöjd risk för nya primärtumörer hos äldre patienter som nyligen diagnostiserats med multipelt myelom.

Individuella egenskaper (t.ex. ålder, etnicitet), primär indikation och behandlingsrelaterade faktorer (t.ex. strålbehandling, organtransplantationer) samt miljörelaterade riskfaktorer (t.ex. rökning) ska bedömas innan behandling med melfalan sätts in.

Preventivmedel

Med anledning av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, är kombinerade p-piller inte att rekommendera. Om patienten för närvarande använder kombinerade p-piller, bör hon byta till en annan effektiv metod (dvs. ovulationshämmande p-piller innehållande progesteron såsom desogestrel, barriärmetod osv.). Risken för venös tromboemboli kvarstår i 4–6 veckor efter utsättande av kombinerade p-piller.

Andra varningar och försiktighetsåtgärder (tromboemboliska händelser)

För patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, ska trombosprofylax administreras under minst de 5 första månaderna av behandlingen, särskilt till patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos. Beslut om att vidta åtgärder för trombosprofylax ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen sättas ut och standardbehandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer till den tromboemboliska händelsen har behandlats, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återinsättas med den ursprungliga dosen efter en bedömning av nytta-risk. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccination med levande vaccin

Vaccinering av personer med nedsatt immunförsvar med levande, attenuerade vaccin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Nalidixinsyra

Nalidixinsyra tillsammans med högdos intravenös melfalan har orsakat dödsfall hos barn där hemorragisk enterokolit har varit den direkta dödsorsaken.

Busulfan

För regimen busulfan-melfalan har det i den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter senaste administrering av oralt busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Ciklosporin

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan i högdos och som därefter erhållit ciklosporin för att förhindra transplantat-mot-värdsjukdom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Den teratogena effekten av melfalan hos människa har inte studerats. Melfalan är mutagent och strukturellt lik kända teratogena ämnen, och kan förmodas orsaka medfödda missbildningar.

Användningen av melfalan bör om möjligt undvikas under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall bör den potentiella risken för fostret vägas mot den förväntade fördelen för modern.

Som vid all kemoterapi med cytostatika ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med melfalan.

Amning

Kvinnor som använder melfalan får inte amma.

Fertilitet

Melfalan orsakar hämning av äggstocksfunktion och amenorré i ett stort antal premenopausala kvinnor.

Vissa djurstudier indikerar att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter. Det rekommenderas att män som behandlas med melfalan inte ska bli far till ett barn under behandlingen samt upp till 6 månader därefter, och att de diskuterar möjligheten att lagra sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet på grund av behandlingen med melfalan.

Djurstudier har visat möjlig embryoletalitet och man ska utgå från att melfalan har teratogen potential. Därmed är medfödda missbildningar hos avkomman möjliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data saknas.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas som stöd för bestämning av frekvensen för biverkningar. Frekvensen av biverkningar varierar beroende på dos och indikation och om denna produkt ges tillsammans med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: Mycket vanliga: >1/10, vanliga: >1/100 – <1/10, mindre vanliga: >1/1000 – <1/100, sällsynta: >1/10 000 – <1/1000, mycket sällsynta: <1/10 000, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	benmärgsdepression som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi
	Sällsynta	hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	överkänslighet ¹ (se Hud och subkutan vävnad)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående ² , kräkningar ² och diarré, stomatit vid hög dos
	Sällsynta	stomatit vid normal dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	leverpåverkan från onormala levervärden till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci vid hög dos
	Vanliga	alopeci vid normal dos
	Sällsynta	makulopapulöst utslag och klåda (se Immunsystemet)
Njurar och urinvägar	Vanliga	förhöjt blodurea ³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	amenorré och azoospermi
Blodkär ⁴	Ingen känd frekvens	djup ventrombos och lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	feber

- Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, utslag och anafylaxi har rapporterats som mindre vanliga reaktioner, både i början och under behandlingen, särskilt efter intravenös administrering. Hjärttillstånd har också rapporterats i sällsynta fall i samband med sådana händelser.
- Gastrointestinala effekter som illamående och kräkningar har rapporterats hos upp till 30 % av patienter som fått normala doser av melfalan.
- Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.
- De kliniskt betydelsefulla biverkningar som är associerade med behandling med melfalan i kombination med talidomid och prednison eller dexametason samt i mindre omfattning melfalan med lenalidomid och prednison innefattar bland annat djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Symtom och tecken

Gastrointestinala effekter såsom illamående, kräkningar och diarré är de mest troliga tidiga tecknen vid akut oral överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten är benmärgshämning som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Behandling

Allmänt understödande åtgärder och lämpliga blodtransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning övervägas. Behandling med anti-infektionsmedel och hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen känd antidot. Efter överdosering ska blodbilden följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdosering tills dess det finns tecken på återhämtning.

9. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunomodulerande medel, antineoplastiska medel, alkyliserande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Melfalan är en bifunktionell alkyliserare. Bildningen av kolföreningar från vardera bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning vid N7-positionen av guanin, varvid korsbindning mellan två DNA-strängar uppstår och cellreplikationen upphör.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av melfalan uppvisar stora variationer efter oral administrering både med avseende på tid till första detekterbara och högsta uppmätta plasmakoncentration.

I studier varierade medelvärdet för den absoluta biotillgängligheten mellan 56–85 %. I samband med myeloablativ behandling kan intravenöst administrerat melfalan användas för att undvika variabilitet i absorptionen.

När 18 patienter fick melfalan i orala doser om 0,2 till 0,25 mg/kg kroppsvikt uppnåddes maximal plasmakoncentration (mellan 87 och 350 ng/ml) inom 0,5 till 2,0 timmar.

Samtidigt födointag gav fördröjd tid till högsta plasmakoncentrationsvärde och reducerade AUC med mellan 39 och 54 %.

Distribution

Melfalan uppvisar en begränsad penetration av blod-hjärnbarriären. I flera studier i vuxna patienter återfanns ingen mätbar koncentration i cerebrospinalvätska. Låga koncentrationer (~10 % av plasmakoncentrationen) observerades dock i en högdosstudie på den pediatrika populationen.

Eliminering

När 13 patienter fick melfalan i orala doser om 0,6 mg/kg kroppsvikt var den terminala halveringstiden i plasma 90 ± 57 minuter. 11 % av tillfört läkemedel återfanns i urinen inom 24 timmar.

När 18 patienter fick melfalan i orala doser mellan 0,2 och 0,6 mg/kg kroppsvikt var den terminala halveringstiden i plasma $1,12 \pm 0,15$ timmar.

Särskilda patientgrupper

Melfalans clearance kan minska vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

Ingen korrelation har påvisats mellan ålder och melfalans clearance, inte heller mellan ålder och melfalans terminala halveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenes

Melfalan är ett cytostatikum och därför finns det inga omfattande prekliniska studier, även om mutagenicitet har påvisats *in vitro* och klastogenicitet *in vivo*.

Fertilitetsstudier

Intraperitoneal administrering av melfalan i dosen 7,5 mg/kg till mus påvisade reproduktionseffekter som anses bero på cytotoxicitet i specifika stadier av manliga könsceller samt induktion av dominanta letala mutationer och ärftliga translokationer i postmeiotiska könsceller, särskilt i spermatider i mellan till sent stadium.

En studie har utförts för att mäta melfalans totala reproduktionskapacitet hos honmöss. Honor fick en enskild intraperitoneal dos med 7,5 mg/kg melfalan och fick därefter bo tillsammans med en obehandlad hane under större delen av deras reproduktiva livslängd (minst 347 dagar efter behandling). En uttalad minskning i kullstorlek inträffade inom det första intervallet efter behandling, åtföljt av en i det närmaste fullständig återhämtning. Därefter sågs en gradvis minskning i kullstorlek. Detta skedde simultant med en minskning i andelen produktiva honor, ett fynd som var associerat med en inducerad minskning i antalet små folliklar (se avsnitt 4.6).

10. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Hjälpmännen

Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa, krospovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos, titandioxid (E171), makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 tabletter tillhandahålls i brun glasburk med barnsäkert lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Säker hantering av Alkeran

Vid hantering av Alkeran ska föreskrifter angående hantering av cytostatika följas. Då tabletternas filmdragering är intakt föreligger ingen risk för skadliga effekter vid hantering. Alkeran-tabletter ska inte delas.

Destruktion

Mefalantabletter ska kasseras enligt tillämpliga lokala anvisningar och föreskrifter gällande destruktion av cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4568

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.3.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 15.8.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2021