

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alkeran 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje melphalanum 2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně s označením „A“, na druhé straně „GX EH3“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Alkeran je indikován k léčbě:

- mnohočetného myelomu;
- pokročilého ovariálního adenokarcinomu.

Přípravek Alkeran lze použít k léčbě:

- karcinomu mammy: Alkeran samotný nebo v kombinaci s jinými léčivy má významný terapeutický efekt u části nemocných trpících pokročilým karcinomem mammy;
- polycythaemia rubra vera: Alkeran je účinný u části pacientů s primární polycytemií.

4.2. Dávkování a způsob podání

Obecné zásady

Přípravek Alkeran je cytotoxické léčivo patřící do skupiny alkylačních činidel. Předepisovat ho mají pouze lékaři se zkušenostmi s terapií maligních onemocnění. Protože přípravek Alkeran působí myelosupresivně, je nezbytné během terapie pravidelně kontrolovat krevní obraz a v případě nutnosti přerušit nebo upravit dávkování (viz bod 4.4.).

Dávkování

Absorpce léčivé látky melfalan po perorálním podání přípravku Alkeran je proměnlivá. Může být nutné opatrně zvyšovat dávku, aby bylo dosaženo potenciálně terapeutických úrovní, dokud nejsou zjištěny příznaky myelosuprese.

Mnohočetný myelom

Doporučená perorální dávka je 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/den, rozdělená na dílčí dávky a podávaná po dobu 4 dnů opakovaně v intervalech 6 týdnů. Použita však byla řada jiných režimů, o jejichž podrobnostech je třeba se informovat v odborné literatuře.

Účinnější než perorální aplikace samotného přípravku Alkeran může být jeho kombinace s prednisonem. Tato kombinace se obvykle podává intermitentně. Zdá se, že u pacientů, kteří reagují na léčbu, se prodloužením terapie na dobu delší než jeden rok nedosahuje lepších výsledků.

Pokročilý ovariální adenokarcinom

Obvyklá dávka je 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti/den; podává se perorálně po dobu 5 dnů. Tato pětidenní kúra se opakuje každé 4 až 8 týdnů, nebo v takových intervalech, které stačí k zotavení krevního obrazu v periferní krvi.

Karcinom mammy

Doporučená perorální dávka je 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo 6 mg/m² tělesného povrchu/den po dobu 5 dnů opakovaně v intervalech 6 týdnů. V případě výskytu myelotoxicity se doporučuje dávku snížit.

Polycythaemia rubra vera

K navození remise se aplikují dávky od 6 do 10 mg denně po dobu 5 až 7 dnů; potom se pokračuje dávkami od 2 do 4 mg denně až do uspokojivého zvládnutí nemoci. K udržovací terapii byla užívána dávka od 2 do 6 mg jednou týdně.

Pokud se přípravek Alkeran podává kontinuálně, je vzhledem k možnosti těžké myelosuprese nezbytné, aby byly po celou dobu terapie často prováděny kontroly krevního obrazu a aby podle jejich výsledků bylo v případě potřeby za pečlivého dohledu hematologa upraveno dávkování tohoto přípravku nebo zastaveno jeho užívání.

Pediatrická populace

Přípravek Alkeran v obvyklém dávkovém rozmezí je jen zřídka indikován u pediatrické populace. Přesný návod pro dávkování u pediatrické populace nelze poskytnout.

Starší pacienti

Třebaže přípravek Alkeran v konvenčním dávkování bývá často aplikován starším pacientům, specifické informace o jeho podávání této skupině pacientů nejsou k dispozici.

Porucha funkce ledvin

Při renální dysfunkci clearance melfalanu klesá, i když je sama o sobě variabilní (viz také bod 4.4.). Z dostupných farmakokinetických údajů nevyplývá absolutní doporučení redukovat dávkování tablet přípravku Alkeran u pacientů s renální dysfunkcí; z opatrnosti však může být vhodné zpočátku použít snížené dávkování, dokud se neprokáže jeho snášenlivost.

Způsob podání

Tablety se užívají celé a zapijí se vodou. Tablety se nesmí drtit, lámat nebo kousat.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Alkeran je účinné cytotoxické léčivo určené k použití pod dozorem lékařů majících zkušenosti s podáváním takovýchto léčiv.

Imunizace živými vakcínami může u imunokompromitovaných pacientů potenciálně způsobit infekci. Imunizace živými vakcínami se proto u pacientů léčených přípravkem Alkeran nedoporučuje.

Tromboembolické příhody

Léčba melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem je spojena se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu, tromboprofylaxe má být podávána nejméně po dobu prvních 5 měsíců léčby, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory. Rozhodnutí o užívání antitrombotických profylaktických opatření by mělo následovat po pečlivém zhodnocení skrytých rizikových faktorů u jednotlivých pacientů (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud u pacienta dojde k jakékoli tromboembolické příhodě, je nutné léčbu přerušit a zahájit standardní antikoagulační léčbu. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí případných komplikací tromboembolické příhody může být znovu zahájeno podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem v původní dávce a léčebném režimu. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

Sledování

Protože přípravek Alkeran je silně myelosupresivně působící léčivo, je nezbytné věnovat velkou pozornost častým pravidelným kontrolám krevního obrazu, aby se předešlo možnosti nadměrné myelosuprese a riziku ireverzibilní aplazie kostní dřeně.

Pokles počtu krevních elementů může pokračovat i po zastavení aplikace přípravku Alkeran, a proto je nutné jeho používání dočasně přerušit hned po zjištění prvních známek abnormálně velkého poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů.

U pacientů, kteří nedávno podstoupili jinou chemoterapii nebo radioterapii, je při použití přípravku Alkeran nutná zvláštní opatrnost s ohledem na zvýšenou myelotoxicitu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální dysfunkcí, u kterých může dojít k uremické supresi kostní dřeně, může být clearance melfalanu snížena. To může vyžadovat redukci dávkování (viz bod 4.2) a tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat.

U pacientů s mnohočetným myelomem a s poškozením ledvin byl v počátečních stádiích terapie melfalanem pozorován přechodný významný vzestup koncentrace močoviny v krvi.

Mutagenita

U pacientů léčených tímto přípravkem byly pozorovány chromozomální aberace.

Kancerogenita (druhá primární malignita)

Akutní myeloidní leukémie (AML) a myelodysplastické syndromy (MDS)

U melfalanu, stejně jako ostatních alkylačních činidel, byly hlášeny leukemogenní účinky, zejména u starších pacientů po dlouhodobé kombinované terapii a radioterapii. Byl hlášen vznik akutní leukémie po melfalanové terapii amyloidózy, maligního melanomu, mnohočetného myelomu, makroglobulinémie, syndromu chladových aglutininů a ovariálního karcinomu.

Porovnáním souboru pacientek s ovariálním karcinomem, jež byly léčeny alkylačními léčivy, se souborem pacientek se stejnou diagnózou, které ale nebyly léčeny tímto typem léčiv, bylo zjištěno, že použití alkylačních léčiv (včetně melfalanu) významně zvýšilo výskyt akutní leukémie.

Před zahájením léčby musí být leukemogenní rizika (AML a MDS) v rovnováze s potenciálním terapeutickým přínosem, a to zejména v případě, zvažuje-li se užívání melfalanu v kombinaci s thalidomidem nebo lenalidomidem a prednisonem, neboť bylo prokázáno, že tyto kombinace zvyšují leukemogenní riziko.

Solidní tumory

Použití alkylačních látek bylo spojeno s vývojem druhé primární malignity (DPM). Zejména užívání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem a v menší míře s thalidomidem a prednisonem byl spojeno se zvýšeným rizikem solidní DPM u starších pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem.

Charakteristika pacientů (např. věk, etnická příslušnost), primární indikace a způsoby léčby (např. radiační terapie, transplantace), stejně jako rizikové faktory životního stylu (např. užívání tabáku) musí být zhodnoceny před podáním melfalanu.

Antikoncepce

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilního tromboembolismu u pacientů podstupujících léčbu melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo v kombinaci s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem se nedoporučuje užívání kombinované perorální antikoncepce. Jestliže pacientka v současné době užívá kombinovanou perorální antikoncepci, měla by přejít na jinou vhodnou antikoncepci (např. antikoncepci obsahující výhradně progesteron, který inhibuje ovulaci (desogestrel), bariérové metody, atd.). Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4-6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunizace živými vakcínami

Imunizace živými vakcínami se u imunokompromitovaných pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4.).

Kyseliny nalidixové

Souběžné podání kyseliny nalidixové a vysokých i.v. dávek melfalanu bylo příčinou úmrtí u pediatrické populace následkem hemoragické enterokolitidy.

Busulfan

U dětské populace bylo u režimu busulfan-melfalan hlášeno, že podávání melfalanu méně než 24 hodin po poslední perorální dávce busulfanu může mít vliv na rozvoj toxicit.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci kostní dřeně, kteří dostávali vysoké i.v. dávky melfalanu a následně jim byl podán cyklosporin k prevenci reakce štěpu proti hostiteli, bylo popsáno narušení renální funkce.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jestliže je některý z partnerů léčen přípravkem Alkeran, je třeba - stejně jako při každé jiné cytotoxické terapii - zajistit účinnou antikoncepci.

V průběhu těhotenství, zejména v prvním trimestru, je třeba se, pokud možno, vyhnout podávání melfalanu. V každém jednotlivém případě je nutné zvážit poměr mezi potenciálním ohrožením plodu a očekávaným přínosem pro matku.

Teratogenita

Stejně jako ostatní cytotoxická léčiva je přípravek Alkeran potenciálně teratogenní. Melfalan je mutagenní a může způsobit poškození genetické informace v lidských spermiích a způsobit tak vrozené vady u potomků pacientů, kteří jím byli léčeni (viz bod 5.3).

Kojení

Matky léčené přípravkem Alkeran nesmí kojit.

Fertilita

U premenopauzálních žen melfalan způsobuje supresi ovariální funkce, což má u významného počtu léčených pacientek za následek amenoreu.

V několika studiích na zvířatech bylo zjištěno, že melfalan může mít nežádoucí účinky na spermatogenezi. Proto existuje možnost, že přípravek Alkeran způsobí u pacientů mužského pohlaví přechodnou nebo trvalou sterilitu. Doporučuje se, aby muži léčení melfalanem nepočali dítě během léčby a po dobu až 6 měsíců po jejím skončení a aby před zahájením léčby konzultovali možnost konzervace spermií, jelikož existuje možnost nezvratné neplodnosti následkem léčby melfalanem.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při používání tohoto přípravku není známo negativní ovlivnění činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

4.8. Nežádoucí účinky

V současnosti nejsou k dispozici aktuální klinické informace pro tento léčivý přípravek, které by umožňovaly stanovení četnosti nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na indikaci a podané dávce a také v závislosti na kombinaci s jinými léčivými přípravky.

K určení frekvence nežádoucích účinků se používá následující klasifikace:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Sekundární akutní myeloidní leukémie a myelodysplastický syndrom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii, trombocytopenii a anémii
	Vzácné	Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita ¹ (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění a plicní fibróza (včetně fatálních případů)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea ² , vomitus ² , diarea, stomatitida při vysokých dávkách
	Vzácné	Stomatitida při konvenčních dávkách
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Jaterní onemocnění (změny funkčních jaterních testů až klinická manifestace jako hepatitida a žloutenka)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie při vysokých dávkách
	Časté	Alopecie při konvenčních dávkách
	Vzácné	Makulopapulózní exantém a pruritus (viz Poruchy imunitního systému)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Azoospermie, amenorea
Cévní poruchy	Není známo	Hluboká žilní trombóza a plicní embolie ³

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka
---	-------------	---------

- Po iniciační i po opakované aplikaci přípravku Alkeran, zejména po jeho i.v. podání, byly ojediněle hlášeny alergické reakce jako kopřivka, edém, exantém a anafylaktický šok. V souvislosti s těmito nežádoucími účinky byla vzácně hlášena i srdeční zástava.
- Až u 30 % pacientů léčených konvenčními perorálními dávkami přípravku Alkeran byly hlášeny gastrointestinální nežádoucí účinky, jako jsou nauzea a vomitus.
- Klinicky významné nežádoucí účinky spojené s užíváním melfalanu v kombinaci s thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem a v menší míře u melfalanu s lenalidomidem a prednisonem patří: hluboká žilní trombóza a plicní embolie (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky a známky

Nejpravděpodobnějšími časnými příznaky akutního perorálního předávkování jsou gastrointestinální příznaky, zahrnující nauzeu, vomitus a diareu.

Hlavním toxickým příznakem je útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii, trombocytopenii a anémii.

Léčba

V případě potřeby se zahájí obecná podpůrná opatření spolu s vhodnými transfuzemi krve a trombocytů a zváží se hospitalizace, aplikace antibiotik a hematopoetických růstových faktorů.

Specifické antidotum neexistuje. Je nutné pravidelně a v krátkých intervalech pečlivě sledovat krevní obraz až do jeho normalizace, nejméně však po dobu 4 týdnů po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, alkylační látky, analogy dusíkatého yperitu.

ATC kód: L01AA03.

Mechanismus účinku

Melfalan je bifunkční alkylační činidlo, to znamená, že ve své molekule obsahuje dvě 2-chlorethylové skupiny, z nichž každá je schopna tvorby reaktivního intermediátu typu karboniového iontu. Vzhledem k tomu má melfalan schopnost alkylovat (navázáním alkylové skupiny na dusíkový atom v poloze 7 guaninu) dvě guaninové báze v DNA. Je-li první alkylovaný guanin součástí jednoho řetězce DNA a druhý alkylovaný guanin součástí sousedního řetězce DNA, vytvoří se mezi oběma řetězci DNA pevná příčná kovalentní vazba, která zabrání oddělení řetězců při replikaci DNA, a tím se zastaví buněčné dělení.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce perorálně užívaného melfalanu (čas do prvního výskytu léčiva v plazmě i vrcholová plazmatická koncentrace) je velmi variabilní.

Ve studiích stanovení absolutní biologické dostupnosti melfalanu se průměrná absolutní biologická dostupnost pohybovala v rozmezí 56 až 85 %.

Namísto perorálního podání lze podávat melfalan intravenózně, čímž se lze vyhnout absorpční variabilitě.

Ve studii zahrnující 18 pacientů, jimž byl perorálně podán melfalan v dávce 0,2 až 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti, bylo maximálních koncentrací léčiva v krevní plazmě (rozmezí od 87 do 350 ng/ml) dosaženo během 0,5 až 2,0 hodin.

Užití přípravku Alkeran bezprostředně po jídle prodloužilo dobu do dosažení maximálních plazmatických koncentrací a zmenšilo plochu pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace léčiva na čase o 39 až 54 %.

Distribuce

Melfalan prochází hematoencefalickou bariérou jen v omezené míře. Při mnoha vyšetřeních nebyly v mozkomíšním moku nalezeny měřitelné hladiny melfalanu. V jedné studii u pediatrické populace, které byla podávána vysokodávková terapie, byly nalezeny nízké koncentrace melfalanu (přibližně 10 % hodnot stanovených v plazmě).

Eliminace

U 13 pacientů, kterým byl podán perorálně melfalan v dávce 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, byl průměrný terminální plazmatický eliminační poločas 90 ± 57 minut. Během 24 hodin se 11 % podané dávky vyloučilo močí ve formě intaktního léčiva.

U 18 pacientů, kterým byl podán perorálně melfalan v dávce 0,2 až 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti, byl průměrný eliminační poločas $1,12 \pm 0,15$ hodiny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Clearance melfalanu může být snížena při renálním poškození (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Při hodnocení farmakokinetiky melfalanu nebyl prokázán vztah mezi věkem pacienta a clearance melfalanu nebo terminálním eliminačním poločasem melfalanu (viz bod 4.2).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Melfalan je genotoxický a mutagenní.

Reprodukční toxicita

Melfalan podávaný intraperitoneálně v dávce 7,5 mg/kg vykazoval u samců myší reprodukční účinky, které lze připsat indukovaným dominantními letálními mutacím a dědičným translokacím v post-meiotických zárodečných buňkách, zejména ve střední až pozdní fázi spermií. Tyto nálezy poukazují na možnost přenosu defektní genetické mutace na potomka.

U samic myší, které dostaly jednu intraperitoneální dávku 7,5 mg/kg melfalanu, došlo k výraznému poklesu implantací, snížení počtu živých embryí a k zvýšení resorpce plodů s následným snížením ve velikosti vrhu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý
Makrogol

6.2. Inkompatibility

Inkompatibility nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu při teplotě od 2 do 8 °C, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla, HDPE bezpečnostní uzávěr. Krabička.
Velikost balení: 25 potahovaných tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace s tabletami přípravku Alkeran

Při manipulaci s tabletami přípravku Alkeran je nutné dodržovat postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivy podle platných místních doporučení nebo zákonných ustanovení. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokud je vnější potahová vrstva tablet neporušená, není zacházení s tabletami přípravku Alkeran nebezpečné. Potahované tablety přípravku Alkeran se nesmí dělit.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/225/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 7. 1970

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2022