

10 PAŹ. 2007

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alkeran
2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 2 mg *Melphalanum* (melfalanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z napisem „GX EH3” na jednej stronie oraz „A” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Alkeran wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na hamujący wpływ produktu leczniczego Alkeran na czynność szpiku kostnego, podczas leczenia należy często kontrolować parametry morfologii krwi i w razie konieczności modyfikować dawkowanie leku (patrz punkt 4.4).

Wchłanianie produktu leczniczego Alkeran po podaniu doustnym jest zróżnicowane. Osiągnięcie potencjalnie terapeutycznego stężenia leku w osoczu może wymagać ostrożnego zwiększania dawki aż do wystąpienia objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Dorośli

Szpiczak mnogi

Z powodu stosowania wielu schematów leczenia, w celu uzyskania szczegółowej informacji należy korzystać z danych znajdujących się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Podawanie produktu leczniczego Alkeran w skojarzeniu z prednizonem jest skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie produktu leczniczego Alkeran. Terapię obydwoma lekami prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania leku to 0,15 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni, powtarzany co sześć tygodni. Podawanie leku dłużej niż rok pacjentom reagującym na leczenie nie dawało lepszych wyników terapeutycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mimo że Alkeran często podaje się osobom w podeszłym wieku stosując konwencjonalne dawkowanie, nie ma specyficznych danych dotyczących podawania leku tym pacjentom.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostępne dane farmakokinetyczne nie dają podstaw do bezwzględnego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Alkeran u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy jednak rozważyć podawanie zmniejszonej dawki początkowej do czasu określenia tolerancji na lek.

Dzieci

Alkeran w konwencjonalnym zakresie dawkowania jest bardzo rzadko wskazany w leczeniu dzieci. Nie istnieje zatem możliwość podania szczegółowych wytycznych co do dawkowania leku.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Alkeran nie należy stosować w przypadku pacjentów wykazujących nadwrażliwość na melfalan.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alkeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje może potencjalnie spowodować infekcję u pacjenta z w immunosupresji. Dlatego też nie zaleca się stosowania u tych pacjentów szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Alkeran
(patrz punkt 6.6)

Monitorowanie

Ponieważ Alkeran jest związkiem wywierającym silny hamujący wpływ na czynność szpiku kostnego, należy prowadzić ścisłą kontrolę parametrów morfologii krwi, aby uniknąć wystąpienia nadmiernej mielosupresji i ryzyka powstania nieodwracalnej aplazji szpiku.

Liczba krwinek może zmniejszać się jeszcze po zaprzestaniu leczenia, dlatego po wystąpieniu pierwszych objawów nadmiernego zmniejszenia się liczby leukocytów lub płytek krwi leczenie należy okresowo przerywać.

Alkeran należy ostrożnie podawać pacjentom poddanym w ostatnim okresie radioterapii lub chemioterapii, gdyż może ujawnić się nasilony toksyczny wpływ leku na szpik kostny.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją, ponieważ może u nich wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane mocnicą (patrz punkt 4.8).

Mutagenność

Melfalan jest związkiem mutagennym w przypadku zwierząt. U pacjentów otrzymujących lek stwierdzano występowanie aberracji chromosomalnych.

Rakotwórczość

Donoszono, że melfalan, podobnie jak inne związki alkilujące, może wywoływać białaczkę. Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej białaczki po stosowaniu leczenia melfalanem takich chorób jak: skrobiawica, czerniak złośliwy, makroglobulinemia, zespół zimnych aglutynin oraz rak jajnika.

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika otrzymujących związki alkilujące, z grupą, która ich nie otrzymywała, wykazało, że stosowanie związków alkilujących, w tym melfalanu, znamienne zwiększa częstość występowania ostrej białaczki.

Przed zastosowaniem melfalanu należy rozważyć stosunek korzyści terapeutycznych wynikających z zastosowania leku do ryzyka wystąpienia białaczki.

Wpływ na płodność

Alkeran hamuje czynność jajników u kobiet przed okresem menopauzy, co przejawia się brakiem miesiączki u znacznej liczby tych pacjentek.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów w immunosupresji nie jest zalecane szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

Kwas nalidyksowy stosowany razem z dużymi dożylnymi dawkami melfalanu może spowodować u dzieci śmierć z powodu krwotocznego zapalenia jelita grubego.

U pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którym podawano dożylnie duże dawki melfalanu i którzy następnie otrzymywali cyklosporynę obserwowano zaburzenia czynności nerek.

4.6. Ciąża i laktacja

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych w przypadku stosowania produktu leczniczego Alkeran przez któregokolwiek z partnerów.

Teratogenność

Nie prowadzono badań nad teratogennym działaniem produktu leczniczego Alkeran. Wobec stwierdzonych właściwości mutagennych oraz podobieństwa strukturalnego do znanych związków teratogennych, istnieje możliwość wywoływania przez melfalan wad wrodzonych u potomstwa pacjentów otrzymujących Alkeran.

Ciąża

Należy unikać, gdy tylko jest to możliwe, podawania melfalanu kobietom ciężarnym, szczególnie w czasie pierwszego trymestru ciąży. W każdym przypadku trzeba rozważyć stosunek potencjalnego zagrożenia płodu do spodziewanego efektu terapeutycznego u matki.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Alkeran.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych.

4.8. Działania niepożądane

Nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od wskazania terapeutycznego, dawki leku oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości i niedokrwistości
- Rzadko: niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia układu immunologicznego

- Rzadko: Reakcje alergiczne (patrz *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*)
- Reakcje alergiczne na melfalan, takie jak: pokrzywka, obrzęk, wysypka skórna oraz wstrząs anafilaktyczny były zgłaszane niezbyt często, głównie podczas podawania leku w postaci dożylniej, na początku lub podczas trwania terapii. Odnotowano również rzadko przypadki zatrzymania czynności serca związane z tymi reakcjami.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Rzadko: śródmiąższowe zapalenie płuc i zwłóknienie płuc (w tym przypadki prowadzące do zgonu)

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka; zapalenie jamy ustnej podczas stosowania dużych dawek leku.
- Rzadko: zapalenie jamy ustnej podczas stosowania standardowych dawek leku

Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności i wymioty występują u ok. 30% pacjentów otrzymujących doustnie standardowe dawki produktu leczniczego Alkeran.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: zaburzenia wątroby w zakresie od nieprawidłowych wartości parametrów czynności wątroby do objawów klinicznych takich jak zapalenie wątroby i żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Bardzo często: łysienie podczas stosowania dużych dawek leku
- Często: łysienie podczas stosowania standardowych dawek leku
- Rzadko: wysypki grudkowo-plamiste oraz świąd skóry (patrz *Zaburzenia układu immunologicznego*)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Często: przemijające znamienne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu krwi stwierdzano w początkowym okresie leczenia melfalanem chorych na szpiczaka mnogiego z uszkodzeniem nerek.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty oraz biegunka są najczęściej występującymi wczesnymi objawami ostrego doustnego przedawkowania. Po dożylnym przedawkowaniu występowała biegunka, czasem krwotoczna. Głównym efektem toksycznego działania produktu leczniczego Alkeran jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości oraz niedokrwistości.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy ściśle monitorować morfologię krwi aż do chwili powrotu do zdrowia, ale nie krócej niż przez 4 tygodnie od momentu przedawkowania leku. Trzeba także zastosować leczenie ogólnie wzmacniające, a gdy jest to niezbędne - również przetoczenie krwi lub płytek krwi. Należy rozważyć hospitalizację pacjenta, podawanie osłonowe leków przeciwinfekcyjnych oraz zastosowanie hematologicznych czynników wzrostu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące.
Kod ATC: L01AA03

Melfalan jest dwufunkcyjnym związkami alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbonyowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7 atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zapobiegania podziałom komórkowym.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melfalanu po podaniu doustnym jest bardzo zmienne, zarówno pod względem czasu pojawienia się leku w osoczu jak i pod względem największego stężenia osiągniętego w osoczu.

W przeprowadzonych badaniach średnia bezwzględna biodostępność melfalanu mieściła się w zakresie 56-85%.

W celu uniknięcia zmienności we wchłanianiu leku podczas leczenia mieloablacyjnego można zastosować melfalan dożylnie.

W badaniu, w którym 18 pacjentom podawano doustnie melfalan w dawce od 0,2 do 0,25 mg/kg mc, maksymalne stężenie w osoczu (w zakresie 87 - 350 nanogramów/ml) występowało w czasie od 0,5 do 2 godzin.

Podawanie produktu leczniczego Alkeran, tabletki powlekane bezpośrednio po posiłku opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia w osoczu oraz zmniejsza pole pod krzywą stężenia leku w osoczu o 39% do 45%.

Dystrybucja

Melfalan w ograniczonym stopniu przenika przez barierę krew-mózg. W próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego pobieranych przez różnych badaczy nie stwierdzono leku w wykrywalnym stężeniu. W jednym badaniu podczas stosowania dużych dawek u dzieci wykryto lek w niewielkim stężeniu (10% wartości stwierdzanych w osoczu).

Eliminacja

U 13 pacjentów otrzymujących melfalan doustnie w dawce 0,6 mg/kg mc. średni końcowy okres półtrwania wyniósł 90 ± 57 min, a w ciągu 24 godzin stwierdzano występowanie w moczu 11% podanej dawki leku.

U 18 pacjentów otrzymujących melfalan doustnie w dawce 0,2 do 0,25 mg/kg mc. średni okres półtrwania wyniósł $1,12 \pm 0,5$ godz.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens melfalanu może być zmniejszony (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zależności między wiekiem a klirensem melfalanu ani końcowym okresem półtrwania melfalanu (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych nieklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego produkt leczniczy poza opisanymi w innych punktach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Mikrokrystaliczna celuloza

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

skład otoczki:

Opadry White YS-1-18097-A (hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie odnotowano.

6.3. Okres trwałości

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

25 tabletek w butelce ze szkła oranżowego z zakrętką, w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Alkeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Alkeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych.

Zetknięcie się z tabletkami produktu leczniczego Alkeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek produktu leczniczego Alkeran nie należy dzielić.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią leku

Niewykorzystane tabletki produktu leczniczego Alkeran powinny być zniszczone w odpowiedni sposób, zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi usuwania niebezpiecznych związków.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2835

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.03.1977/29.06.1999/24.08.2004/27.05.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

GDS 2006_18_n2

2008 -07- 07

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
Alkeran, 18.03.2006, 18512