

## CHARAKTERYSTYKA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

### 1. NAZWA HANDLOWA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

**Alkeran<sup>®</sup>**

Tabletki powlekane, 2 mg.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

### 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. Każda tabletkę zawiera 2 mg melfalanu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Preparat Alkeran, tabletki powlekane wskazany jest w leczeniu:

- szpiczaka mnogiego;
- zaawansowanych stadiów gruczolakoraka jajnika.

Preparat Alkeran, tabletki powlekane może być stosowany w leczeniu:

- raka piersi: preparat Alkeran, zarówno podawany sam, jak i w połączeniu z innymi lekami, wywiera istotny efekt terapeutyczny u części chorych w zaawansowanym stadium raka piersi. Preparat Alkeran jest stosowany jako lek wspomagający po operacyjnym leczeniu raka piersi.
- czerwienicy prawdziwej: preparat Alkeran jest skuteczny w leczeniu niektórych przypadków czerwienicy prawdziwej.

#### 4.2. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Preparat Alkeran jest lekiem cytotoksycznym należącym do grupy związków alkilujących. Lek powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu nowotworów tego rodzaju związkami.

Ze względu na hamujący wpływ preparatu Alkeran na czynność szpiku kostnego, podczas leczenia należy kontrolować morfologię krwi i w razie konieczności modyfikować dawkowanie leku (patrz: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Wchłanianie preparatu 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.

#### Szpiczak mnogi

Z powodu stosowania wielu schematów leczenia, w celu uzyskania szczegółowej informacji należy korzystać z danych znajdujących się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Podawanie preparatu Alkeran w skojarzeniu z prednizonem jest skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie preparatu Alkeran. Terapię obydwoma lekami prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania leku to 0,15 mg/kg masy ciała/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.

#### Zaawansowane stadium gruczolakoraka jajnika

Typowy schemat dawkowania to 0,2 mg/kg masy ciała/dobę doustnie przez 5 dni. Leczenie powtarza się co 4 - 8 tygodni lub stosując krótsze przerwy w przypadku powrotu prawidłowej czynności szpiku kostnego.

#### Rak piersi

Preparat Alkeran podaje się doustnie w dobowej dawce 0,15 mg/kg masy ciała lub 6 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni co 6 tygodni.

W przypadku wystąpienia objawów działania uszkadzającego szpik kostny należy zmniejszyć dawkę.

#### Czerwienica prawdziwa

W celu indukcji remisji podaje się zazwyczaj od 6 do 10 mg na dobę przez 5 do 7 dni, a następnie od 2 do 4 mg na dobę aż do osiągnięcia zadowalającego stopnia kontroli choroby. W leczeniu podtrzymującym stosuje się dawkę od 2 do 6 mg na tydzień.

Ponieważ istnieje możliwość wystąpienia ostrej mielosupresji podczas długotrwałego podawania preparatu Alkeran, należy prowadzić staranną kontrolę morfologii krwi i zależnie od jej wyników, modyfikować dawkowanie lub czasowo zaprzestać podawania leku.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Mimo że preparat Alkeran często podaje się osobom w podeszłym wieku stosując konwencjonalne dawkowanie, brak jest specyficznych danych dotyczących podawania leku takim pacjentom.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

Klirens preparatu Alkeran jest zmienny, ale zmniejsza się u pacjentów z niewydolnością nerek.

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

#### Dzieci

Preparat 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**

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

### **4.4. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA**

PREPARAT ALKERAN JEST AKTYWNYM ZWIĄZKIEM CYTOTOKSYCZNYM I DLATEGO POWINIEN BYĆ PODAWANY WYŁĄCZNIE POD KONTROLĄ LEKARZA POSIADAJĄCEGO DOŚWIADCZENIE W STOSOWANIU TAKICH ZWIĄZKÓW.

## **Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z preparatem Alkeran**

(Patrz: Instrukcja dotycząca użytkowania leku)

### **Monitorowanie**

Ponieważ preparat Alkeran jest związkiem wywierającym silny hamujący wpływ na czynność szpiku kostnego, należy prowadzić ścisłą kontrolę 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 trzeba okresowo przerywać.

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

### **Niewydolność nerek**

Klirens preparatu Alkeran może być zmniejszony u pacjentów z niewydolnością nerek, u których może również wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane mocznicą. Z tego powodu może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki (patrz: Dawkowanie i sposób podawania), a pacjenci tacy powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją.

### **Mutagenność**

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

### **Rakotwórczość**

Melfalan, podobnie jak inne związki alkilujące, może wywoływać u ludzi białaczkę.

Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej białaczki po stosowaniu długotrwałego leczenia melfalanem takich chorób jak: skrobiawica, czerniak złośliwy, szpiczak mnogi, 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, znamiennie zwiększa częstość występowania ostrej białaczki.

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

### **Teratogenność**

Nie prowadzono badań nad teratogennym działaniem preparatu Alkeran.

Wobec stwierdzonych właściwości mutagennych oraz podobieństwa strukturalnego do znanych związków teratogennych, istnieje możliwość wywoływania przez melfalan wad wrodzonych u płodu.

### **Wpływ na płodność**

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

Istnieją doniesienia, że preparat Alkeran może u zwierząt wywierać działanie niepożądane na spermatogenezę. Z tego powodu nie można wykluczyć możliwości powodowania przez preparat Alkeran czasowej lub stałej niepłodności u mężczyzn.

#### **4.5. INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI ORAZ INNE RODZAJE INTERAKCJI**

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

U pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którym podawano dożylnie melfalan i którzy następnie otrzymywali cyklosporynę obserwowano niewydolność nerek.

#### **4.6. CIAŻA I LAKTACJA**

##### **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.

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

##### **Karmienie piersią**

Matki leczone preparatem Alkeran nie powinny karmić piersią.

#### **4.7. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW MECHANICZNYCH I OBSŁUGIWANIA URZĄDZEŃ MECHANICZNYCH W RUCHU**

Brak danych.

#### **4.8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii i małopłytkowości.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty, pojawiają się u ok. 30% pacjentów otrzymujących standardowe dawki preparatu Alkeran.

Zapalenie jamy ustnej występuje rzadko podczas stosowania konwencjonalnych dawek leku.

U pacjentów otrzymujących lek opisano sporadyczne przypadki reakcji alergicznych na preparat Alkeran, takie jak: pokrzywka, obrzęk, wysypka skórna oraz wstrząs anafilaktyczny. Reakcje te mogą wystąpić głównie podczas podawania leku w postaci dożylnej, na początku lub podczas trwania terapii. Odnotowano również nieliczne przypadki zatrzymania czynności serca związane z tymi reakcjami.

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

Zarejestrowano sporadyczne występowanie wysypki grudkowo-plamistej oraz świądu skóry.

Opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Istnieją doniesienia o przypadkach zwłóknienia płuc prowadzącego do zgonu.

Istnieją również kazuistyczne opisy niedokrwistości hemolitycznej, występującej w wyniku leczenia melfalanem.

Istnieją doniesienia o łysieniu, ale występuje ono wyjątkowo rzadko przy standardowym dawkowaniu.

Opisywano zaburzenia wątrobowe z nieprawidłowymi wartościami testów wątrobowych, zapaleniem wątroby i żółtaczką.

Przemijający znamieny wzrost stężenia mocznika w osoczu krwi stwierdza się 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 objawami ostrego doustnego przedawkowania. Głównym efektem toksycznego działania preparatu 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**

#### **Kod ATC: L01AA03.**

Melfalan jest dwufunkcyjnym związkem 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 zahamowania podziałów komórkowych.

### **5.2. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE**

Wchłanianie melfalanu u 13 pacjentów po doustnym podaniu dawki 0,6 mg/kg masy ciała wahało się w szerokich granicach, oceniane zarówno pod względem czasu pojawienia się leku w osoczu (0-336 min) jak i pod względem najwyższego stężenia osiągniętego w osoczu (70 - 630 ng/ml). U 5 pacjentów otrzymujących równoważną dawkę we wstrzyknięciu dożylnym średnia bezwzględna biodostępność melfalanu wyniosła 56±27%. Średni okres półtrwania leku w osoczu wyniósł 90±57 minut, a po upływie 24 godzin w moczu stwierdzano występowanie 11% podanej dawki.

W badaniu, w którym 18 pacjentom podawano melfalan w dawce od 0,2 do 0,25 mg/kg masy ciała doustnie, maksymalne stężenie w osoczu (87 - 350 ng/ml) zostało osiągnięte od 0,5 do 2 godzin. Średni okres półtrwania leku wyniósł 1,12±0,15 godz.

Podawanie preparatu 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% (patrz: Dawkowanie i sposób podawania).

### **5.3. PRZEDKLINICZNE DANE O BEZPIECZEŃSTWIE.**

Melfalan jest związkiem mutagennym w przypadku zwierząt.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. SKŁAD I WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

celuloza mikrokrystaliczna, krospoliwidon, krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny, magnezu stearynian

*skład otoczki:*

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

## **6.2. NIEZGODNOŚCI**

Nie odnotowano.

## **6.3. OKRES TRWAŁOŚCI**

2 lata.

## **6.4. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU**

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C, w suchym miejscu.

## **6.5. RODZAJ I ZAWARTOŚĆ POJEMNIKA**

25 szt.

butelka z oranżowego szkła w tekturowym pudełku.

## **6.6. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA UŻYTKOWANIA LEKU**

### **Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z preparatem Alkeran**

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

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

Tabletek preparatu Alkeran nie należy dzielić.

### **Postępowanie z niewykorzystaną częścią leku**

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

## **7. WYTWÓRCA POSIADAJĄCY ŚWIADECTWO REJESTRACJI**

### **Podmiot odpowiedzialny:**

GlaxoSmithKline Export Ltd

980 Great West Road

Brentford, Middlesex, TW8 9GS

Wielka Brytania

## **8. NUMER ŚWIADECTWA REJESTRACJI.**

6/Z

R/2835

## **9. DATA PIERWSZEGO WPISU DO REJESTRU I PRZEDŁUŻENIA WPISU DO REJESTRU**

25.03.1977

29.06.1999

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO**