

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Alkeran 2 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg melfalánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až belavé okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým nápisom „GX EH3“ na jednej strane a písmenom „A“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tablety Alkeran sa používajú na liečbu *plazmocytómu a pokročilého adenokarcinómu ovárií*.

Tablety Alkeran sa ďalej môžu použiť na liečbu:

- *karcinómu prsníka*: buď samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi – má významný terapeutický účinok u časti pacientok s pokročilým karcinómom prsníka;
- *polycytémie rubra vera*: liečba Alkeranom je účinná u časti pacientov s polycytémiou rubra vera.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Alkeran je cytotoxický liek, ktorý patrí do skupiny alkylačných látok. Majú ho predpisovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou malígnych ochorení takýmito látkami.

Alkeran má myelosupresívny účinok, preto je počas liečby nevyhnutné, aby sa často kontroloval krvný obraz a v prípade potreby sa ďalšia dávka odložila alebo sa upravilo dávkovanie (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Absorpcia Alkeranu je po perorálnom podaní rôzna. Môže byť potrebné, aby sa dávka opatrne zvyšovala dovtedy, kým sa nedosiahne myelosupresia, aby sa zaistilo, že sa dosiahli potenciálne terapeutické koncentrácie.

##### a. Plazmocytóm

Typická schéma perorálneho dávkovania je 0,15 mg/kg/deň v rozdelených dávkach počas 4 dní, čo sa opakuje v 6-týždňových intervaloch. Používajú sa však viaceré liečebné režimy a podrobnosti je potrebné vyhľadať vo vedeckej literatúre. Kombinácia perorálneho Alkeranu s prednizónom môže byť účinnejšia ako samotný Alkeran. Kombinácia sa zvyčajne podáva intermitentne. Predĺženie liečby na viac ako 1 rok pravdepodobne nezlepšuje výsledky.

b. Pokročilý adenokarcinóm ovárií

Typický režim je 0,2 mg/kg/deň perorálne počas 5 dní, čo sa opakuje každých 4 až 8 týždňov alebo keď sa upraví periférny krvný obraz.

c. Karcinóm prsníka

Alkeran sa podáva perorálne v dávke 0,15 mg/kg/deň alebo 6 mg/m<sup>2</sup>/deň počas 5 dní, čo sa opakuje každých 6 týždňov. Keď sa objaví myelotoxicita, dávka sa zníži.

d. Polycytémia rubra vera

Na navodenie remisie sa použili dávky 6 – 10 mg denne počas 5 – 7 dní s následným podávaním 2 – 4 mg denne, kým sa nedosiahla uspokojivá kontrola ochorenia. Na udržiavaciu liečbu sa používa dávka 2 – 6 mg raz za týždeň. Z hľadiska možnosti závažnej myelosupresie pri kontinuálnom podávaní Alkeranu je počas liečby zásadne potrebné často kontrolovať krvný obraz a podľa potreby upravovať dávkovanie alebo umožniť prestávky v liečbe.

*Pediatrická populácia*

Alkeran je v konvenčnom dávkovaní len zriedkavo indikovaný v pediatrickej populácii. Nie je možné poskytnúť absolútne usmernenia k dávkovaniu.

*Staršie osoby*

Aj keď sa Alkeran v konvenčných dávkach často podáva starším osobám, chýbajú špecifické informácie týkajúce sa jeho podávania tejto podskupine pacientov.

*Porucha funkcie obličiek*

Klírens Alkeranu je pri poruche funkcie obličiek znížený, ale variabilne (pozri tiež časť 4.4). Bežne dostupné farmakokinetické údaje neoprávňujú k absolútnemu odporúčaniam, čo sa týka zníženia dávok, keď sa tablety Alkeranu podávajú pacientom s poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť vhodné použiť na začiatku znížené dávkovanie, kým sa nestanoví tolerancia.

Spôsob podávania

Perorálne podávanie u dospelých.

**4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Melfalán je účinnou cytotoxickou látkou, ktorá sa môže používať len pod vedením lekára so skúsenosťami s podávaním takýchto látok.

Imunizácia živou vakcínou môže u osôb s oslabeným imunitným systémom spôsobiť infekciu. Imunizácia živými vakcínami sa preto neodporúča.

### Sledovanie

Melfalán je silná myelosupresívna látka, preto je nevyhnutné venovať veľkú pozornosť sledovaniu krvného obrazu, aby sa predišlo nadmernej myelosupresii a riziku ireverzibilnej aplázie kostnej drene. Hodnoty krvného obrazu môžu po prerušení liečby naďalej klesať, takže pri prvom príznaku abnormálne vysokého poklesu počtu leukocytov alebo trombocytov je potrebné liečbu dočasne prerušiť.

Z hľadiska zvýšenej myelotoxicity sa má Alkeran používať opatrne u pacientov, ktorí sa v nedávnej minulosti podrobili rádioterapii alebo chemoterapii.

### Porucha funkcie obličiek

Klírens melfalánu môže byť u pacientov s poruchou funkcie obličiek znížený a títo pacienti môžu mať aj uremický útlm kostnej drene. Preto môže byť potrebné znížiť dávku (pozri časť 4.2) a týchto pacientov starostlivo sledovať.

### Mutagenita

U pacientov liečených týmto liekom sa pozorovali chromozómové aberácie.

### Karcinogenita (Druhá primárna malignita)

#### *Akútna myeloidná leukémia (AML) a myelodysplastické syndrómy (MDS)*

Bolo hlásené, že melfalán, rovnako ako ostatné alkylačné látky, účinkuje leukemogénne, najmä u starších pacientov po dlhšej kombinovanej terapii a rádioterapii. Po liečbe melfalánom bol pri ochoreniach ako napr. amyloidóza, malígnym melanóm, plazmocytóm, makroglobulinémia, syndróm chladových aglutinínov a karcinóm ovárií, hlásený výskyt prípadov akútnej leukémie.

Pri porovnaní pacientok s karcinómom ovárií, ktoré dostávali alkylačné látky s pacientkami, ktoré ich nedostávali, sa preukázalo, že používanie alkylačných látok vrátane melfalánu významne zvyšovalo výskyt akútnej leukémie.

Pred začatím liečby sa musia prehodnotiť leukemogénne riziká (AML a MDS) s možným terapeutickým prínosom, najmä v prípade, ak sa zvažuje užívanie melfalánu v kombinácii s talidomidom alebo lenalidomidom a prednizónom, pretože sa preukázalo, že tieto kombinácie zvyšujú leukemogénne riziko. Preto je nevyhnutné pacienta pred liečbou počas nej a po nej vždy obvyklým spôsobom vyšetriť, aby sa rakovina zistila včas a v prípade potreby sa začala liečba.

#### *Solidne tumory*

Použitie alkylačných látok bolo spojené s rozvojom druhej primárnej malignity (DPM). So zvýšeným rizikom solídnej DPM u starších pacientov s novo diagnostikovaným mnohočetným myelómom bol spojený najmä melfalán v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom a v menšej miere s talidomidom a prednizónom.

Pred podaním melfalánu sa musí zhodnotiť charakteristika pacientov (napr. vek, etnická príslušnosť), primárna indikácia a spôsoby liečby (napr. liečba ožarovaním, transplantácia), ako aj rizikové faktory z okolitého prostredia (napr. používanie tabaku).

### Kontraceptíva

Z dôvodu zvýšeného rizika venóznej tromboembólie u pacientov podstupujúcich liečbu melfalánom v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo v kombinácii s talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom sa neodporúča užívať kombinované perorálne kontraceptíva vo forme tabliet. Ak pacientka práve užíva kombinované perorálne kontraceptívum, musí prejsť na inú spoľahlivú metódu antikoncepcie (napr. tablety na potlačenie inhibície ovulácie obsahujúce len progesterón ako je napr. dezogestrel, bariérová metóda apod.). Riziko venóznej tromboembólie pretrváva počas 4 – 6 týždňov po vysadení kombinovaných perorálnych kontraceptív.

## Tromboembolické príhody

Melfalán v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo v kombinácii s talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom je spojený so zvýšeným rizikom venóznej tromboembólie. Počas minimálne prvých 5 mesiacov liečby, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre vznik trombov, sa má podávať trombopropylaxia. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má vykonať po dôkladnom prehodnotení základných rizikových faktorov u individuálneho pacienta (pozri časť 4.8).

Ak sa u pacienta objavia akékoľvek tromboembolické príhody, liečba sa musí vysadiť a má sa začať so štandardnou antikoagulačnou liečbou. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou liečbou a po zvládnutí akýchkoľvek komplikácií tromboembolickej príhody, sa môže opätovne nasadiť melfalán v kombinácii s lenalidomidom a prednizónom alebo talidomidom a prednizónom alebo dexametazónom v pôvodnej dávke, v závislosti od zhodnotenia pomeru prínosu a rizika. V priebehu liečby melfalánom má pacient naďalej pokračovať v antikoagulačnej liečbe.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### *Očkovanie živými vakcínami*

U jedincov s oslabeným imunitným systémom sa neodporúča očkovanie živými vakcínami (pozri časť 4.4).

### *Cyklosporín*

U pacientov po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek, ktorí po podaní vysokých dávok intravenózneho melfalánu následne dostali na zabránenie reakcii štepu proti hostiteľovi cyklosporín, sa zaznamenala porucha funkcie obličiek.

### Pediatrická populácia

#### *Busulfán*

V pediatickej populácii sa pri režime s busulfánom a melfalánom hlásilo, že podanie melfalánu menej ako 24 hodín po poslednej perorálnej dávke busulfánu môže mať vplyv na rozvoj toxických účinkov.

#### *Kyselina nalidixová*

Kyselina nalidixová spolu s vysokými dávkami intravenózneho melfalánu spôsobila v pediatickej populácii úmrtia v dôsledku hemoragickej enterokolitídy.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Tak ako pri liečbe všetkými cytotoxickými látkami, aj v tomto prípade sú nevyhnutné vhodné antikoncepcné opatrenia, pokiaľ sa niektorý z partnerov lieči melfalánom.

Teratogénny potenciál melfalánu sa neskúmal. Vzhľadom na jeho mutagénne vlastnosti a štrukturálnu podobnosť so známymi teratogénnymi zlúčeninami je možné, že melfalán by mohol spôsobovať kongenitálne defekty u potomkov pacientok liečených týmto liekom.

Počas gravidity sa treba vždy, keď je to možné, vyhnúť používaniu melfalánu, najmä počas 1. trimestra. V každom jednotlivom prípade sa musí zvážiť potenciálne riziko pre plod oproti očakávanému prínosu pre matku.

### Dojčenie

Matky, ktoré sa liečia melfalánom, nesmú dojčiť.

## Fertilita

U žien pred menopauzou melfalán potláča funkciu ovárií, čo u významného počtu pacientok spôsobuje amenoreu.

V niektorých štúdiách na zvieratách sa dokázalo, že melfalán môže nepriaznivo ovplyvniť spermatogézu. Je teda možné, že u pacientov mužského pohlavia spôsobí dočasnú alebo trvalú sterilitu (pozri časť 5.3). Mužom liečeným Alkeranom sa preto odporúča, aby počas liečby a 6 mesiacov po nej nespodili dieťa, a aby sa pred začatím liečby poradili o možnosti uchovania spermii z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby Alkeranom.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V súvislosti s užívaním tohto lieku sa nezaznamenal negatívny vplyv na činnosť vyžadujúcu si zvýšenú pozornosť, schopnosť sústrediť sa a koordináciu pohybov.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Pre tento liek neexistuje moderná klinická dokumentácia, ktorá sa môže použiť ako podporná pri určení frekvencie nežiaducich účinkov. Výskyt nežiaducich účinkov sa môže líšiť v závislosti od indikácie a užitej dávky a tiež od toho, či sa liek podal v kombinácii s inými liekmi.

Na klasifikáciu frekvencie nežiaducich účinkov sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	neznáme	sekundárna akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	myelosupresia, ktorá vedie k leukopénii, trombocytopénii a anémii
	zriedkavé	hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivenosť <sup>1</sup> (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“)
Poruchy ciev <sup>4</sup>	Neznáme	hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc a fibróza pľúc (vrátane smrteľných prípadov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea <sup>2</sup> , vracanie <sup>2</sup> , hnačka; stomatitída po vysokých dávkach
	zriedkavé	stomatitída pri konvenčných dávkach
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	ochorenie pečene rozsahu od abnormálnych výsledkov vyšetrení funkcie pečene po klinické prejavy, ako sú hepatitída a žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia pri vysokých dávkach
	časté	alopécia pri konvenčných dávkach
	zriedkavé	makulopapulárna vyrážka a pruritus (pozri „Poruchy imunitného systému“)
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zvýšená hladina močoviny v krvi <sup>3</sup>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	azoospermia, amenorea

- <sup>1</sup> Alergické reakcie na melfalán ako urtikária, edém, exantém a anafylaktický šok boli po úvodnom alebo opakovanom podaní, najmä intravenóznom, hlásené menej často. V súvislosti s týmito udalosťami bolo zriedkavo hlásené aj zastavenie srdca.
- <sup>2</sup> Gastrointestinálne účinky ako nauzea a vracanie boli hlásené maximálne u 30 % pacientov, ktorí sa liečili konvenčnými perorálnymi dávkami melfalánu.
- <sup>3</sup> Dočasné významné zvýšenie hladiny močoviny v krvi bolo pozorované v skorých štádiách liečby melfalánom u pacientov s mnohopočetným myelómom s poruchou funkcie obličiek.
- <sup>4</sup> Medzi klinicky významné nežiaduce reakcie spojené s užívaním melfalánu v kombinácii s talidomidom a prednizónom, alebo dexametazónom a v menšej miere pri melfaláne s lenalidomidom a prednizónom patria: hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky a prejavy

Najpravdepodobnejšími prvotnými príznakmi akútneho perorálneho predávkovania sú gastrointestinálne účinky zahŕňajúce nauzeu, vracanie a hnačku. Hlavným toxickým účinkom je myelosupresia, ktorá vedie k leukopénii, trombocytopénii a anémii.

#### Liečba

Ak je to potrebné, majú sa vykonať všeobecné podporné opatrenia spolu s podaním vhodnej transfúzie krvi a trombocytov, má sa zvážiť hospitalizácia, profylaxia antibiotikami a použitie hematologických rastových faktorov.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Minimálne štyri týždne po predávkovaní sa má starostlivo sledovať krvný obraz, kým sa nepreukáže zlepšenie stavu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AA03.

#### Mechanizmus účinku

Melfalán je bifunkčná alkylačná látka. Vytváranie uhlíkových intermediárnych zlúčenín z každej z dvoch bis-2-chlóretylových skupín umožňuje alkyláciu prostredníctvom kovalentnej väzby s dusíkom guanínu DNA v polohe 7, čím sa premostia dve vlákna DNA a zabráni sa replikácii buniek.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Absorpcia perorálneho melfalánu je vysoko variabilná z hľadiska času prvého výskytu lieku v plazme a najvyššej plazmatickej koncentrácie.

V štúdiách absolútnej biologickej dostupnosti melfalánu bola priemerná absolútna biologická dostupnosť v rozmedzí 56 – 85 %.

Môže sa použiť intravenózne podanie, aby sa predišlo variabilite v absorpcii súvisiacej s myeloablatívnou liečbou.

V štúdií s 18 pacientmi sa melfalán podával perorálne v dávke 0,2 – 0,25 mg/kg, maximálna plazmatická koncentrácia (rozmedzie 87 – 350 nanogramov/ml) sa dosiahla od 0,5 do 2 hodín.

Podanie tabliet Alkeranu bezprostredne po jedle predĺžilo čas potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie a znížilo AUC o 39 – 54 %.

### Distribúcia

Melfalán vykazuje obmedzený prienik hematoencefalickou bariérou. Vo vzorkách mozgovomiechového moku odobraných niekoľkými skúšajúcimi sa liek nezistil v merateľnom množstve. Nízke koncentrácie (~10 % z koncentrácie v plazme) sa pozorovali v štúdií s jednorazovou vysokou dávkou v pediatrickej populácii.

### Biotransformácia

Údaje *in vivo* a *in vitro* svedčia o tom, že hlavným determinantom polčasu lieku u človeka je skôr spontánna degradácia ako enzymatický metabolizmus.

### Eliminácia

U 13 pacientov, ktorí užívali melfalán v perorálnej forme v dávke 0,6 mg/kg, bol priemerný plazmatický terminálny eliminačný polčas  $90 \pm 57$  minút, pričom sa 11 % lieku vylúčilo močom v priebehu 24 hodín.

U 18 pacientov, ktorí užívali melfalán v perorálnej forme v dávke 0,2 – 0,25 mg/kg, bol priemerný eliminačný polčas  $1,12 \pm 0,15$  hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Klírens melfalánu môže byť pri poruche funkcie obličiek znížený (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Staršie osoby*

Nedokázala sa žiadna korelácia medzi vekom a klírensom melfalánu alebo terminálnym eliminačným polčasom melfalánu (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Mutagenéza

Melfalán je mutagénny u zvierat.

### Štúdie fertility

Melfalán podávaný intraperitoneálne v dávke 7,5 mg/kg u myši vykazoval účinky na reprodukciu, pripisované cytotoxicite v špecifických fázach samčích zárodočných buniek a indukoval dominantné letálne mutácie a dedične prenosné translokácie v postmeiotických zárodočných bunkách, najmä v strednej až neskorej fáze nedozretých samčích pohlavných buniek.

Na stanovenie celkovej reprodukčnej kapacity melfalánu u samičiek myši bola vykonaná štúdia. Samičky dostali jednu intraperitoneálnu dávku 7,5 mg/kg melfalánu, a potom boli umiestnené k neliečeným samčekom počas väčšiny svojho reprodukčného života (minimálne 347 dní po liečbe). K výraznému poklesu v počte mláďat v jednom vrhu došlo počas prvého intervalu po ošetrení, po

ktorom nasledovalo takmer úplné zotavenie. Následne nastal postupný pokles v počte mláďat v jednom vrhu. Toto prebiehalo súčasne so znížením podielu plodných samičiek, zistením spájaným s indukovaným znížením počtu malých folikulov (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická  
krosповidón  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
magnéziumstearát

#### Obal tablety

filmtvorná sústava Opadry YS-1-18097-A biela

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hnedá fľaštička zo skla typu III. Bezpečnostný uzáver s vnútornou časťou z polypropylénu a vonkajšou HDPE časťou.

#### Obsah balenia

25 filmom obalených tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Bezpečné zaobchádzanie s Alkeranom

S tabletami Alkeran sa má zaobchádzať podľa smerníc o zaobchádzaní s cytotoxickými liekmi podľa platných miestnych odporúčaní alebo predpisov.

Ak je filmový obal tablety neporušený, zaobchádzanie s Alkeranom nepredstavuje žiadne riziko. Tablety Alkeran sa nesmú deliť.

#### Likvidácia

Nepoužité tablety sa majú zlikvidovať v súlade s príslušnými regulačnými požiadavkami týkajúcimi sa likvidácie cytotoxických liekov.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**



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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

44/0225/70-CS

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1970

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. októbra 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022