

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alkeran inj
50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 mg melfalánu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 2,31 mmol (53,24 mg) sodíka, 0,52 ml (0,4 g) etanolu a 6,0 ml propylénglykolu (E1520).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až takmer biely prášok.

Rozpúšťadlo: číra bezfarebná kvapalina bez mechanických častíc s mierne alkoholovým zápachom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Injekcie Alkeran sa pri podávaní regionálnou arteriálnou perfúziou používajú na liečbu:

- *lokalizovaného malígneho melanómu na končatinách,*
- *lokalizovaného sarkómu mäkkých tkanív na končatinách.*

Injekcie Alkeran sa v konvenčných intravenózných dávkach môžu používať ďalej na liečbu:

- *plazmocytómu:* injekcie Alkeran samostatne alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi sú pri liečbe plazmocytómu rovnako účinné ako perorálna lieková forma;
- *pokročilého adenokarcinómu ovárií:* injekcie Alkeran podávané samostatne alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi vyvolávajú klinickú odpoveď približne u 50 % pacientok s pokročilým adenokarcinómom ovárií.

Injekcie Alkeran sa vo vysokých intravenózných dávkach môžu používať na liečbu:

- *plazmocytómu:* úplná remisia sa dosiahne až u 50 % pacientov, ktorým sa podávajú vysoké dávky Alkeranu v injekčnej forme s následnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek alebo bez nej, buď ako liečba prvej línie, alebo aby sa posilnila odpoveď na konvenčnú cytoreduktívnu chemoterapiu;
- *pokročilého neuroblastómu u detí:* injekcie Alkeran sa vo vysokých dávkach s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek používajú buď samostatne alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi, aby sa konsolidovala odpoveď na konvenčnú liečbu.

V prospektívnej randomizovanej štúdií sa dokázalo signifikantné predĺženie prežívania bez prejavov ochorenia, ak sa injekcie Alkeran podávali vo vysokých dávkach v porovnaní s tým, keď sa nepodávala žiadna následná liečba.

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

a. Plazmocytóm

Intravenózne podávanie: injekcie Alkeran sa podávajú intermitentným spôsobom samostatne alebo v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi, v dávkach, ktoré sa pohybujú v rozmedzí od 8 mg/m² telesného povrchu do 30 mg/m² telesného povrchu a podávajú sa v intervaloch 2 až 6 týždňov. V niektorých režimoch chemoterapie sa Alkeran kombinuje s prednizónom. Presné údaje o liečebných protokoloch si pozrite v národných alebo medzinárodných štandardných postupoch.

Ak sa Alkeran používa v monoterapii, typická schéma intravenózneho dávkovania je 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti (16 mg/m² telesného povrchu), čo sa opakuje vo vhodných intervaloch (napr. raz za 4 týždne), za predpokladu, že sa počas tohto obdobia upravil periférny krvný obraz.

V režimoch s vysokými dávkami sa obvykle používajú jednotlivé bolusy v rozmedzí 100 až 200 mg/m² telesného povrchu (približne 2,5 až 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti), ale po dávkach, ktoré prekračujú 140 mg/m² telesného povrchu, je už nevyhnutná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek. Ak sú obličky poškodené, má sa dávkovanie zredukovať o 50 % (pozri nižšie „Porucha funkcie obličiek“).

Vzhľadom na nebezpečenstvo výraznej myelosupresie indukovanej vysokými dávkami Alkeranu v injekčnej forme majú takúto liečbu podávať skúsení klinickí pracovníci výhradne v špecializovaných centrách a s primeraným vybavením (pozri časť 4.4).

b. Pokročilý adenokarcinóm ovárií

Intravenózne podávanie: pri samostatnom intravenóznom podaní ako jedinej látky sa často používa dávka 1 mg/kg telesnej hmotnosti (približne 40 mg/m² telesného povrchu), ktorá sa podáva v 4-týždňových intervaloch.

V kombinácii s inými cytotoxickými liekmi sa používajú intravenózne dávky v rozmedzí od 0,3 do 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti (12 až 16 mg/m² telesného povrchu) v 4- až 6-týždňových intervaloch.

c. Malígný melanóm

Ako adjuvantná chemoterapia po chirurgickom zákroku pri včasnom malígnom melanóme a ako paliatívna liečba pokročilého, lokalizovaného ochorenia sa používa hypertermická regionálna perfúzia Alkeranom. Podrobnosti o perfúznej technike a používanom dávkovaní je potrebné vyhľadať v príslušnej vedeckej literatúre.

d. Sarkóm mäkkých tkanív

Hypertermická regionálna perfúzia Alkeranom sa používa pri liečbe všetkých štádií lokalizovaného sarkómu mäkkých tkanív, obvyčajne v kombinácii s chirurgickým výkonom. Alkeran sa podáva aj s aktinomycínom D, podrobnosti o dávkovacích režimoch je potrebné vyhľadať vo vedeckej literatúre.

e. Pokročilý neuroblastóm u detí

Používajú sa dávky zahŕňajúce 100 až 240 mg/m² telesného povrchu (niekedy rovnomerne rozdelené počas 3 po sebe nasledujúcich dní) spolu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek, a to buď samostatne, alebo v kombinácii s rádioterapiou a/alebo inými cytotoxickými liekmi.

Parenterálne podávanie (pozri tiež časti 4.4, 6.2 a 6.6).

Okrem prípadov, kedy je indikovaná regionálna arteriálna perfúzia, sú injekcie Alkeran určené len na intravenózne použitie. Pri regionálnej arteriálnej perfúzii sa má postupovať podľa podrobného návodu v odbornej literatúre. Pri intravenóznom podávaní sa odporúča podať injekčný roztok Alkeranu pomaly do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku cez injekčný port prekrytý tampónom.

Ak priama injekcia do rýchlo tečúcej infúzie nie je vhodná, môže sa riedený Alkeran podať do infúzneho vaku. Injekčný roztok Alkeranu nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi, ktoré obsahujú glukózu a odporúča sa používať iba intravenóznou infúziou 0,9% roztoku chloridu sodného.

Ak sa injekčný roztok Alkeranu ďalej riedi v infúznom roztoku, má zníženú stabilitu a rýchlosť degradácie sa rýchlo zvyšuje so zvyšujúcou sa teplotou. Keď sa podáva pri izbovej teplote približne 25 °C, nemá celkový čas od prípravy injekčného roztoku do ukončenia infúzie prekročiť 1,5 hodiny (pozri časť 6.6).

Ak sa v pripravených alebo zriedených roztokoch objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, liek sa má zlikvidovať.

Je potrebné postupovať s opatrnosťou, aby sa predišlo novej extravazácii Alkeranu, preto v prípadoch zlého periférneho venózneho prístupu je možné použitie centrálného venózneho katétra (pozri časť 4.4).

Pri podávaní injekčného roztoku Alkeranu vo vysokých dávkach s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek alebo bez nej, sa odporúča použiť centrálny venózny katéter.

Pediatrická populácia

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

Pri neuroblastóme u detí sa používajú vysoké dávky Alkeranu v spojení s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek a v tomto prípade sa používajú usmernenia pre dávkovanie na základe telesného povrchu (pozri časť 4.2 „Pokročilý neuroblastóm u detí“).

Staršie osoby

Hoci sa Alkeran v konvenčných dávkach často podáva starším pacientom, chýbajú osobitné informácie týkajúce sa jeho podávania v tejto podskupine pacientov. Skúsenosti s používaním Alkeranu u starších osôb sú obmedzené.

Predtým, ako sa u starších osôb použije injekčný roztok Alkeranu vo vysokých dávkach, je potrebné zvážiť, či je zabezpečený primeraný stav výkonnosti a funkcie orgánov. Vo farmakokinetike intravenózneho melfalánu sa nedokázala korelácia medzi vekom a klírensom melfalánu alebo polčasom terminálnej eliminácie melfalánu. Dostupné obmedzené údaje nepodporujú osobitné odporúčania na úpravu dávkovania intravenózneho melfalánu u starších osôb a poukazujú na to, že sa má pokračovať v obvyklom spôsobe úpravy dávkovania založenom na celkovom stave geriatrického pacienta a stupni myelosupresie vzniknutej počas liečby.

Porucha funkcie obličiek

Klírens Alkeranu môže byť pri poruche funkcie obličiek znížený, ale variabilne (pozri tiež časť 4.4).

Ak sa injekčný roztok Alkeranu používa v konvenčných intravenózných dávkach (8 až 40 mg/m² telesného povrchu), odporúča sa, aby sa u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením

funkcie obličiek znížila úvodná dávka o 50 % a ďalšie dávkovanie sa určilo podľa stupňa hematologického útlmu.

Pri vysokých intravenózných dávkach Alkeranu (100 až 240 mg/m² telesného povrchu) závisí nutnosť zníženia dávky od stupňa poruchy funkcie obličiek, od reinfúzie hematopoetických kmeňových buniek a od terapeutickojej naliehavosti. Orientačne sa pri liečbe vysokými dávkami Alkeranu bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 50 ml/min) znižuje dávka o 50 %. Liečba vysokými dávkami Alkeranu bez transplantácie hematopoetických kmeňových buniek sa neodporúča u pacientov so závažnejšou poruchou funkcie obličiek.

Liečba vysokými dávkami melfalánu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek sa úspešne použila dokonca aj u pacientov závislých od dialýzy so zlyhaním obličiek v terminálnom štádiu. Podrobnosti sa majú preštudovať v príslušnej vedeckej literatúre.

Spôsob podávania

Injekcia/infúzia

Návod na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Liek má mať po rozpustení vzhľad číreho roztoku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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.

Bezpečné zaobchádzanie s Alkeranom

Zaobchádzanie s Alkeranom sa má riadiť smernicami o zaobchádzaní s cytotoxickými liekmi (pozri časť 6.6).

Parenterálne podávanie

Vzhľadom na súvisiace riziká a potrebnú podpornú starostlivosť majú injekčný roztok Alkeranu vo vysokých dávkach podávať skúsení klinickí pracovníci výhradne v špecializovaných centrách a s primeraným vybavením.

Ak by došlo k extravazácii, roztok Alkeranu môže spôsobiť lokálne poškodenie tkaniva, nemá sa teda podávať formou priamej injekcie do periférnej žily. Pri intravenóznom podávaní sa odporúča podať injekčný roztok Alkeranu pomaly do rýchlo tečúceho infúzneho roztoku cez injekčný port prekrytý tampónom alebo cez centrálny venózný katéter (pozri časť 4.2).

U pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky injekčného roztoku Alkeranu, sa má zvážiť profylaktické podávanie protiinfekčných liekov a podľa potreby podanie krvných produktov.

Pred použitím vysokých dávok injekčného Alkeranu je potrebné zvážiť, či je zabezpečený primeraný stav výkonnosti a funkcie orgánov.

Sledovanie

Melfalán je silná myelosupresívna látka, preto je veľmi dôležité 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 a týchto pacientov starostlivo sledovať (pozri časť 4.2 a 4.8).

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 dlhej kombinovanej terapii a rádioterapii. Po liečbe melfalánom bol pri ochoreniach ako napr. amyloidóza, malígný 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 solidnej DPM u starších pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným 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 venózneho 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 venózneho 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 venózneho 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 tromboembolicke 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.

Tento liek obsahuje:

- 53,24 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- 416 mg etanolu (alkohol) v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 41,6 mg/ml (4 % m/V). Množstvo v 10 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 11 ml piva alebo 5 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.
- propylénglykol. Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky. Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zvažovať individuálne. Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

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 štetu proti hostiteľovi cyklosporín, sa zaznamenala porucha funkcie obličiek.

Pediatrická populácia

Busulfán

V pediatrickej 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 pediatrickej 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 signifikantného 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 spermií z dôvodu možnej ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby Alkeranom.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V súvislosti s používaním 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 použitej 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).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
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	precitlivosť ¹ (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“)
Poruchy ciev ⁶	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 ²	veľmi časté	nauzea, vracanie, hnačka; stomatitída po vysokých dávkach
	zriedkavé	stomatitída pri konvenčných dávkach
Poruchy pečene a žľazových ciest	zriedkavé	ochorenie pečene v rozsahu od abnormálnych výsledkov vyšetrení funkcie pečene po klinické prejavy, ako sú hepatitída a žltacka; venookluzívna choroba po liečbe vysokými dávkami ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia pri vysokých dávkach
	časté	alopécia pri konvenčných dávkach
	zriedkavé	makulopapulárna vyrážka a pruritus (pozri „Poruchy

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
		imunitného systému“)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva ⁴	veľmi časté	svalová atrofia, svalová fibróza, myalgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
	časté	kompartmentový syndróm
	neznáme	svalová nekróza, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zvýšená hladina močoviny v krvi ⁵
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	azoospermia, amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	subjektívny a prechodný pocit horúčavy a/alebo parestézia v mieste podania ³

¹ 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.

² U pacientov, ktorým sa podávajú vysoké intravenózne dávky melfalánu v kombinácii s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek, je výskyt hnačky, vracania a stomatitídy prejavom toxicity, ktorá limituje dávku. Zdá sa, že premedikácia cyklofosfamidom znižuje závažnosť gastrointestinálnych porúch vyvolaných vysokými dávkami melfalánu. Podrobné informácie treba vyhľadať v literatúre.

³ Len pri infúzii melfalánu.

⁴ Len pri infúzii melfalánu po regionálnej perfúzii v končatine.

⁵ Dočasné významné zvýšenie hladiny močoviny v krvi bolo pozorované v skorých štádiách liečby melfalánom u pacientov s mnohopočetným myelómom s poruchou funkcie obličiek.

⁶ 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 4.4).

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

Okamžitými príznakmi akútneho intravenózneho predávkovania sú nauzea a vracanie. Môže nasledovať aj poškodenie sliznice gastrointestinálneho traktu a po predávkovaní sa hlásila hnačka, niekedy hemoragická. Hlavným toxickým účinkom je myelosupresia, ktorá vedie k leukopénii, trombocytopénii a anémii.

Liečba

Ak je potrebné, majú sa vykonať všeobecné podporné opatrenia spolu s podaním vhodnej transfúzie krvi a trombocytov, má sa zväžiť 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.

Distribúcia

Väzba melfalánu na plazmatické bielkoviny je stredne silná, pričom hlásené percento väzby je v rozmedzí 69 – 78 %. Existujú dôkazy o tom, že väzba na bielkoviny je lineárna v rozmedzí plazmatických koncentrácií, ktoré sa zvyčajne dosahujú pri liečbe štandardnými dávkami; väzba sa však môže stať závislou od koncentrácie pri koncentráciách pozorovaných pri liečbe vysokými dávkami. Hlavnou bielkovinou, na ktorú sa melfalán viaže, je sérový albumín – podiel z celkovej väzby je 55 – 60 %. Na α_1 -kyslý glykoproteín sa viaže 20 %. Štúdie väzby melfalánu okrem toho odhalili existenciu ireverzibilnej zložky, ktorú je možné pripísať alkylačnej reakcii s plazmatickými bielkovinami.

Po podaní 2-minútovej infúzie v dávkach 5 – 23 mg/m² plochy povrchu tela (približne 0,1 – 0,6 mg/kg telesnej hmotnosti) 10 pacientkam s karcinómom ovária alebo pacientom s plazmocytómom bol priemerný distribučný objem v ustálenom stave 29,1 ± 13,6 litrov a v centrálnom kompartmente 12,2 ± 6,5 litrov.

U 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým sa podávali dávky v rozmedzí 70 – 200 mg/m² telesného povrchu vo forme dvoj- až dvadsať minútovej infúzie, bol priemerný distribučný objem v ustálenom stave 40,2 ± 18,3 litrov a v centrálnom kompartmente 18,2 ± 11,7 litrov.

U 11 pacientov s pokročilým maligným melanómom bol po hypertermickej (39 °C) perfúzii dolnej končatiny melfalánom v dávke 1,75 mg/kg telesnej hmotnosti priemerný distribučný objem v ustálenom stave 2,87 ± 0,8 litrov a v centrálnom kompartmente 1,01 ± 0,28 litrov.

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 ± 57 minút, pričom sa 11 % lieku vylúčilo močom v priebehu 24 hodín.

U 8 pacientov, ktorým sa jednorazovo podala bolusová dávka 0,5 – 0,6 mg/kg, bol iniciálny polčas 7,7 ± 3,3 minút a terminálny polčas 108 ± 20,8 minút. Po injekcii melfalánu boli v plazme pacientov

detegované monohydroxymelfalán a dihydroxymelfalán, ktoré dosiahli maximálne hladiny asi po 60 minútach (monohydroxymelfalán) resp. 105 minútach (dihydroxymelfalán). Podobný polčas, 126 ± 6 minút, sa zistil po pridaní melfalánu do séra pacienta *in vitro* (37 °C), čo svedčí o tom, že hlavným determinantom polčasu lieku u človeka je skôr spontánna degradácia ako enzymatický metabolizmus.

Po podaní 2-minútovej infúzie v dávkach $5 - 23 \text{ mg/m}^2$ (približne $0,1 - 0,6 \text{ mg/kg}$) 10 pacientom s karcinómom ovária alebo plazmocytómom bol iniciálny polčas $8,1 \pm 6,6$ minút a terminálny polčas $76,9 \pm 40,7$ minút. Zaznamenal sa priemerný klírens $342,7 \pm 96,8 \text{ ml/minútu}$.

U 15 detí a 11 dospelých sa po vysokých intravenózných dávkach melfalánu (140 mg/m^2) s forsírovanou diurézou zistil priemerný iniciálny polčas $6,5 \pm 3,6$ minút a priemerný terminálny polčas $41,4 \pm 16,5$ minút.

U 28 pacientov s rôznymi malignitami, ktorým sa podali dávky v rozmedzí $70 - 200 \text{ mg/m}^2$ formou dvoj- až dvadsaťminútovej infúzie, sa zaznamenal priemerný iniciálny polčas $8,8 \pm 6,6$ minút a priemerný terminálny polčas $73,1 \pm 45,9$ minút. Priemerný klírens bol $564,6 \pm 159,1 \text{ ml/minútu}$.

U 11 pacientov s pokročilým malígnym melanómom bol po hypertermickej (39 °C) perfúzii dolnej končatiny dávkou $1,75 \text{ mg/kg}$ priemerný iniciálny polčas $3,6 \pm 1,5$ minút a priemerný terminálny polčas $46,5 \pm 17,2$ minút. Zaznamenal sa priemerný klírens $55,0 \pm 9,4 \text{ ml/minútu}$.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Klírens melfalánu môže byť pri poruche funkcie obličiek znížený (pozri časť 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 $7,5 \text{ mg/kg}$ 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 neskoréj fáze nedozretých samčích pohlavných buniek.

Na stanovenie celkovej reprodukčnej kapacity melfalánu u samičiek myši bola vykonaná štúdia. Samičky dostali jednu intraperitoneálnu dávku $7,5 \text{ mg/kg}$ 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

Prášok:

kyselina chlorovodíková
povidón K12

Rozpúšťadlo:

etanol
propylénglykol
citrónan sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Injekčný roztok Alkeran nie je kompatibilný s infúznymi roztokmi, ktoré obsahujú glukózu a odporúča sa používať iba intravenóznou infúziou 0,9 % roztoku chloridu sodného (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C. Chránia sa pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dve liekovky z neutrálneho skla so zátkou a hliníkovým uzáverom.

Obsah balenia:

Prášok: Jedna injekčná liekovka obsahujúca 50 mg melfalánu.
Rozpúšťadlo: Jedna injekčná liekovka obsahujúca 10 ml rozpúšťadla.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie s Alkeranom sa má riadiť smernicami o zaobchádzaní s cytotoxickými liekmi.

Bezpečné zaobchádzanie s Alkeranom

Injekčný roztok Alkeranu má pripraviť na podanie buď lekárnik oboznámený s vlastnosťami a požiadavkami na bezpečné zaobchádzanie s Alkeranom alebo príprava prebehne pod jeho priamym dohľadom.

Injekčný roztok Alkeranu sa má pripravovať v aseptickom prostredí lekárne, ktorá má vhodný box s laminárnym vertikálnym prúdením vzduchu. Tam, kde takéto zariadenie nie je, je možné použiť špeciálne upravenú bočnú miestnosť oddelenia alebo nemocnice.

Personál, ktorý pripravuje injekčný roztok Alkeranu alebo s ním zaobchádza, má mať nasledujúci ochranný odev:

- jednorazové rukavice z chirurgického latexu alebo polyvinylchloridu primeranej kvality (gumené rukavice nie sú vhodné),
- chirurgickú masku primeranej kvality,
- ochranné okuliare alebo okuliare, ktoré sa majú po použití dôkladne umyť vodou,
- jednorazovú zásteru.

V aseptickom zariadení sa odporúča iné vhodné oblečenie.

Rozliaty liek má ihneď personál vo vhodnom ochrannom oblečení utrieť vlhkou jednorazovou papierovou utierkou, ktorú treba po použití zahodiť do vreca s vysoko rizikovým odpadom a zlikvidovať v súlade s príslušnou lokálnou legislatívou. Kontaminované povrchy sa musia umyť dostatočným množstvom vody.

V prípade kontaktu injekčného roztoku Alkeranu s pokožkou si ihneď pokožku dôkladne umyte mydlom a veľkým množstvom studenej vody. V takých prípadoch treba vyhľadať lekársku pomoc.

V prípade kontaktu s očami si oči ihneď vypláchnite očným roztokom chloridu sodného a bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc. Ak nemáte k dispozícii roztok chloridu sodného, môžete použiť veľké množstvo vody.

Likvidácia

Injekčný roztok Alkeranu sa má zlikvidovať v súlade s príslušnou lokálnou legislatívou. Ak takéto smernice chýbajú, roztok sa má zlikvidovať spôsobom vhodným na odstránenie toxických chemikálií, napríklad spálením pri vysokej teplote alebo zakopaním do veľkej hĺbky.

Likvidácia ostrých predmetov ako ihly, injekčné striekačky, podávacie súpravy a liekovky sa má realizovať v pevných kontajneroch označených vhodným upozornením. Je nevyhnutné upozorniť personál, ktorý sa stará o likvidáciu, aby dodržiaval bezpečnostné opatrenia. Materiál sa má zlikvidovať spálením, ak je to možné. Likvidácia musí prebiehať v súlade s miestnymi regulačnými požiadavkami.

Príprava injekčného roztoku Alkeranu (pozri tiež časť 6.2)

Injekcie Alkeranu sa majú pripravovať pri izbovej teplote rozpustením lyofilizovaného prášku v priloženom rozpúšťadle.

Ak sa rozpúšťadlo-riedidlo použije pri nízkej teplote, Alkeran v práškovej forme sa nemusí správne rozpustiť a možno v ňom pozorovať nerozpustené častice.

Do liekovky s lyofilizovaným práškom sa má jednorazovo rýchlo pridať 10 ml rozpúšťadla a liekovka sa má ihneď intenzívne pretrepávať (minimálne 50 sekúnd), kým nevznikne číry roztok bez viditeľných častíc. Každá liekovka sa musí týmto spôsobom jednotlivo zriediť. Pomalé pridanie rozpúšťadla a oneskorené pretrepávanie môže viesť k vzniku nerozpustných častíc. Počas pretrepávania sa vytvára značné množstvo veľmi malých bublín vzduchu. Tieto bubliny môžu v roztoku pretrvávajúť a môže trvať 2 alebo 3 minúty, kým vymiznú, pretože výsledný roztok je pomerne viskóznym. Môže to sťažiť posúdenie čírosti roztoku. Výsledný roztok obsahuje ekvivalent 5 mg/ml bezvodého melfalánu a má pH približne 6,5.

Injekčný roztok Alkeran má obmedzenú stabilitu a má sa pripraviť bezprostredne pred použitím. Nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať (pozri vyššie časť „Likvidácia“). Zriedený roztok sa nemá uchovávať v chladničke, pretože by došlo k precipitácii.

Ak sa injekčný roztok Alkeranu ďalej riedi v infúznom roztoku, má zníženú stabilitu a rýchlosť degradácie sa rýchlo zvyšuje so zvyšujúcou sa teplotou. Keď sa podáva pri izbovej teplote približne 25 °C, nemá celkový čas od prípravy injekčného roztoku do ukončenia infúzie prekročiť 1,5 hodiny. Ak sa v pripravených alebo zriedených roztokoch objaví viditeľné zakalenie alebo kryštalizácia, liek sa musí zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0224/70-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1970

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. októbra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023