

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alkeran 2 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg melfalan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till gulvita, runda bikonvexa filmdragerade tabletter som är märkta på ena sidan med ett "A" och på andra sidan med "GX EH3".

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom, framskriden äggstockscancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Alkeran är ett cytotoxiskt läkemedel i klassen alkylarer. Behandling med Alkeran bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Eftersom Alkeran är ett myelosuppressivt läkemedel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus under behandlingen och doseringen ska skjutas upp eller justeras om nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Dosering

Multipelt myelom

Normal dos för Alkeran tabletter är 0,15 mg/kg kroppsvikt per dag uppdelat på flera doser under fyra dagar. Denna behandling upprepas i sex-veckorsintervall. Andra doseringsalternativ har även föreslagits och för detaljer om dessa hänvisas till facklitteraturen. Administrering av Alkeran tabletter tillsammans med prednison kan vara mera effektivt än enbart Alkeran. Kombinationen ges vanligen som intermittent behandling.

Behandling under längre tid än ett år verkar inte ge någon ytterligare förbättring.

Framsakriden äggstockscancer

Vanligen ges 0,2 mg/kg kroppsvikt peroralt per dag i 5 dagar. Denna behandling upprepas var 4:e–8:e vecka eller så snart som perifera blodvärden hunnit återhämta sig.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tillgängliga farmakokinetiska data medger ingen absolut rekommendation beträffande dosreduktion vid *peroral* administrering till patienter med nedsatt njurfunktion, men en lägre initialdos kan i dessa fall anses lämplig (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Fastän Alkeran ofta använts av äldre patienter i konventionella doser finns ingen specifik information tillgänglig för administrering till denna patientgrupp. Gällande praxis för dosjusteringar baserat på allmäntillståndet av den geriatriska patienten samt graden av myelosuppression bör avgöra doseringen (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Tabletterna måste sväljas hela.

Absorptionen av Alkeran efter oral administrering varierar. Dosen kan behöva ökas försiktigt tills myelosuppression uppnås för att säkerställa att potentiella terapeutiska nivåer har erhållits.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan är ett aktivt cytostatikum som ska användas under ledning av läkare med erfarenhet av administrering av sådana läkemedel.

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte.

Övervakning

Eftersom Alkeran är ett potent myelosuppressivt läkemedel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus för att undvika risken för svår myelosuppression och risken för irreversibel benmärgsaplasi.

Antalet blodkroppar kan fortsätta falla efter avslutad behandling. Vid första tecken på ett onormalt stort fall av leukocyt- eller trombocytal ska därför behandlingen temporärt avbrytas.

Alkeran ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen genomgått strålbehandling eller kemoterapibehandling med tanke på ökad benmärgstoxicitet.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion och dessa patienter kan också ha uremisk benmärgssuppression. Dosreduktion kan därför vara nödvändig och patienterna ska hållas under noggrann observation (se avsnitt 4.2).

Användning av höga doser av melfalan kan orsaka akut njurskada hos patienter, särskilt hos personer med underliggande nedsatt njurfunktion och potentiella riskfaktorer för försämrad njurfunktion (t.ex. samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel, amyloidos etc).

Alkeran kan eventuellt orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter (se avsnitt 4.6).
Mutagenicitet

Kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med Alkeran.

Carcinogenicitet

Användning av alkyliserande medel har förknippats med tumörutveckling. Melfalan kan orsaka akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiska syndrom (MDS), särskilt hos äldre patienter och efter långvarig kombinationsbehandling (särskilt med talidomid eller lenalidomid och prednison) och strålbehandling. Melfalan i kombinationsbehandling har också förknippats med ökad risk för solida tumörer hos äldre patienter.

Innan behandlingen påbörjas måste risken för tumörutveckling vägas mot potentiell terapeutisk nytta. Före, under och efter behandling måste patienten följas för att säkerställa tidig upptäckt av malignitet.

Tromboemboliska händelser

För patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, ska trombosprofylax administreras under minst de 5 första månaderna av behandlingen, särskilt till patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos. Beslut om att vidta åtgärder för trombosprofylax ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.8).

Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen sättas ut och standardbehandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer till den tromboemboliska händelsen har behandlats, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återinsättas med den ursprungliga dosen efter en bedömning av nytta-risk. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

Preventivmedel

Med anledning av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, är kombinerade p-piller inte att rekommendera. Om patienten för närvarande använder kombinerade p-piller, bör hon byta till en annan effektiv och tillförlitlig metod. Risken för venös tromboemboli kvarstår i 4–6 veckor efter utsättande av kombinerade p-piller.

Rekommenderad varaktighet på användningen av preventivmedel hos kvinnor bör vara under behandlingen samt under en period av sex månader efter att behandlingen har upphört (se avsnitt 4.6).

Manliga patienter bör använda ett effektivt och tillförlitligt preventivmedel under behandlingen samt under en period av tre månader efter att behandlingen har upphört (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Manliga patienter bör söka rådgivning om lagring av spermier före behandlingen på grund av risken för bestående infertilitet till följd av melfalanbehandlingen (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccination med levande vaccin

Vaccination med levande vaccin rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Nalidixinsyra

Nalidixinsyra tillsammans med högdos intravenös melfalan har orsakat dödsfall hos barn beroende på hemorragisk enterokolit.

Busulfan

För regimen busulfan-melfalan har det i den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter senaste administrering av oralt busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Ciklosporin

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan i högdos och som därefter erhållit ciklosporin för att förhindra graft-versus-host-disease (GVHD).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnliga patienter bör använda ett effektivt och tillförlitligt preventivmedel under behandlingen samt under en period av sex månader efter att behandlingen har upphört.

Manliga patienter bör använda ett effektivt och tillförlitligt preventivmedel under behandlingen samt under en period av tre månader efter att behandlingen har upphört.

Det slutliga beslutet om att använda preventivmedel under ytterligare en tid ska fattas av läkaren och/eller patienten (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Den teratogena effekten av melfalan hos människa har inte studerats. I rått har melfalan visat på embryoletal och teratogen potential. Melfalan är mutagen och strukturellt lik kända teratogena ämnen, och kan förmodas orsaka medfödda missbildningar.

Användningen av melfalan bör om möjligt undvikas under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall bör den potentiella risken för fostret vägas mot den förväntade fördelen för modern.

Som vid all kemoterapi med cytostatika ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med Alkeran.

Amning

Det är okänt om melfalan/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Då en risk för det ammande barnet inte kan uteslutas, ska amning avbrytas under behandling med Alkeran.

Fertilitet

Alkeran orsakar hämning av äggstocksfunction och amenorré i ett stort antal premenopausala kvinnor. I vissa fall har reversibilitet av amenorré och äggstocksfunction observerats.

Vissa djurstudier indikerar att Alkeran kan ha negativ inverkan på spermatogenesis (se avsnitt 5.3). Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter. Det rekommenderas att män som behandlas med Alkeran bör diskutera möjligheten att lagra sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet på grund av Alkeran-behandlingen (se avsnitt 4.4).

I rått har melfalan visat på embryoletal och teratogen potential.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvenser för biverkningar. Biverkningarnas incidens kan variera beroende på indikation och dos och om Alkeran ges i kombination med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: *Mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanliga* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); *sällsynta* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); *mycket sällsynta* ($< 1/10\ 000$) samt *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	benmärgsdepression som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi
	Sällsynta	hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	överkänslighet ¹ (se Hud och subkutan vävnad)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen ²	Mycket vanliga	illamående, kräkningar och diarré, stomatit vid hög dos
	Sällsynta	stomatit vid normal dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	leverpåverkan från onormala levervärden till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci vid hög dos
	Vanliga	alopeci vid normal dos
	Sällsynta	makulopapulöst utslag och klåda (se Immunsystemet)
Njurar och urinvägar	Vanliga	förhöjt blodurea ³
	Ingen känd frekvens	Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mycket vanlig	amenorré ⁴
	Ingen känd frekvens	azoospermi ⁴
Blodkärl ⁵	Ingen känd frekvens	djup ventrombos, lungemboli

1. Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, klåda och anafylaxi har rapporterats som mindre vanliga reaktioner, både i början och under behandlingen, särskilt efter intravenös administrering. Hjärtstillestånd har också rapporterats i sällsynta fall i samband med sådana händelser.
2. Gastrointestinala effekter som illamående och kräkningar har rapporterats hos upp till 30 % av patienter som fått normala orala doser av melfalan.
3. Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.
4. Reversibel och permanent infertilitet har rapporterats med melfalan.
5. De kliniskt betydelsefulla biverkningar som är associerade med behandling med melfalan i kombination med talidomid och prednison eller dexametason samt i mindre omfattning melfalan

med lenalidomid och prednison innefattar djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Gastrointestinala effekter såsom illamående, kräkningar och diarré är de mest troliga tidiga tecknen vid akut oral överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten är benmargshämning som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Behandling

Allmänt understödjande åtgärder och lämpliga blodtransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning övervägas. Behandling med anti-infektionsmedel och hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen känd antidot. Efter överdosering ska blodbilden följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdosering tills dess det finns tecken på återhämtning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, alkylerande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Verkningsmekanism

Melfalan är ett alkylerande cytostatikum tillhörande gruppen senapsgasanaloger. Bildningen av reaktiva karboniumjoner från vardera av de två kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning med guaninbaser i DNA, varvid korsbindning mellan DNA-strängar uppstår och cellreplikationen upphör.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den perorala absorptionen av melfalan uppvisar stora variationer både med avseende på tid till första detekterbara och högsta uppmätta plasmakoncentration.

I studier av melfalans absoluta biotillgängligheten varierade medelvärdet för den absolut biotillgängligheten mellan 56-85%. Doseringen kan därför ibland behöva justeras tills benmargshämning kan iakttas för att säkerställa att potentiellt terapeutiska koncentrationer uppnåts.

I en mindre studie där melfalan 0,2 till 0,25 mg/kg kroppsvikt administrerades oralt uppnåddes maximal plasmakoncentration (mellan 87 och 350 ng/ml) inom 0,5 till 2,0 timmar.

Samtidigt födointag ger fördröjd tid till högsta plasmakoncentrationsvärde och reducerar AUC med mellan 39 och 54%.

I samband med myeloablativ behandling kan intravenöst administrerat melfalan användas för att undvika variabilitet i absorptionen.

Distribution

Melfalans plasmaproteinbindningsgrad har rapporterats variera från 69-78%. Det finns bevis som pekar på att proteinbindningen är linjär i de plasmakoncentrationer som vanligtvis erhålls vid normaldosering, men kan bli koncentrationsberoende vid de koncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsprotein, och står för cirka 55-60% av proteinbindningen medan cirka 20% binds till α_1 -syra glykoprotein.

Melfalan uppvisar en begränsad penetration av blod-hjärnbarriären. I flera studier i vuxna patienter återfanns ingen mätbar koncentration i cerebrospinalvätska. Låga koncentrationer (~10% av plasmakoncentrationen) observerades dock i en högdosstudie på den pediatrika populationen.

Eliminering

I en mindre studie med peroralt administrerat melfalan i doser om 0,6 mg/kg kroppsvikt påvisades en halveringstid på 90 ± 57 minuter. Elva procent av tillfört läkemedel återfanns i urinen inom 24 timmar. I den tidigare nämnda studien med peroral administrering i doser mellan 0,2 till 0,25 mg/kg var den terminal halveringstid $1,12 \pm 0,15$ timmar.

Biotransformation

Data *in vivo* och *in vitro* tyder på att melfalan delvis metaboliseras via spontan nedbrytning. Metaboliterna monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan har detekterats i plasma

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan minska vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

Ingen korrelation har påvisats mellan ålder och melfalans clearance, inte heller mellan ålder och melfalans terminala halveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenes

Melfalan har visat mutagenicitet i djurstudier.

Fertilitetsstudier

Intraperitoneal administrering av melfalan i dosen 7,5 mg/kg till mus påvisade reproduktionseffekter som anses bero på cytotoxicitet i specifika stadier av manliga könsceller samt induktion av dominanta letala mutationer och ärftliga translokationer i postmeiotiska könsceller, särskilt i spermatider i mellan- till sent stadium.

En studie har utförts för att mäta melfalans totala reproduktionskapacitet hos honmöss. Honor fick en enskild intraperitoneal dos med 7,5 mg/kg melfalan och fick därefter bo tillsammans med en obehandlad hane under större delen av deras reproduktiva livslängd (minst 347 dagar efter behandling). En uttalad minskning i kullstorlek inträffade inom det första intervallet efter behandling, åtföljt av en i det närmaste fullständig återhämtning. Därefter sågs en gradvis minskning i kullstorlek. Detta skedde simultant med en minskning i andelen produktiva honor, ett fynd som var associerat med en inducerad minskning i antalet små folliklar (se avsnitt 4.6).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Mikrokristallin cellulosa, krospovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Tablettens filmdragering

Hypromellos, makrogol, titandioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i brun glasburk med barnskyddande förslutning innehållande 25 eller 50 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Alkeran tabletter ska gällande föreskrift angående "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt" följas.

Då tabletternas filmdragering är intakt föreligger ingen risk för skadliga effekter vid hantering. Alkeran tabletter ska inte delas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,

Dublin 24, Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7492

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1965-01-21

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-16