

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Alkeran 50 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller melfalanhydroklorid motsvarande 50 mg melfalan.

Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska med spädningsvätska (10 ml) innehåller 2,32 mmol (53,4 mg) natrium, 6 ml propylenglykol och 0,52 ml (5%) etanol (96%).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Malignt melanom, multipelt myelom, framskriden äggstockscancer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Alkeran är ett cytotoxiskt läkemedel i gruppen 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

Alkeran injektionsvätska ges vanligen i intermittenta doser om 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m² kroppsyta). Behandlingen upprepas med 4 veckors intervall eller så snart som benmärgen hunnit återhämta sig. I kombination med andra cytotoxiska läkemedel, ibland även med tillägg av prednison, ges varierande doser med mellan 8–30 mg/m² kroppsyta i intervall om 2–6 veckor. För detaljer hänvisas till facklitteraturen.

Vid högdosbehandling används engångsdoser om 100–200 mg/m² kroppsyta (2,5–5 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsyta är det nödvändigt att samtidigt ge hematopoetiska stamceller och/eller benmärgsstimulerande behandling.

Framskriden äggstockscancer

Intermittent administrering av doser om 1 mg/kg kroppsvikt (ca 40 mg/m² kroppsytta). Denna behandling kan upprepas var fjärde vecka.

Vid kombination med andra cytostatika reduceras Alkeran-dosen till 0,3-0,4 mg/kg kroppsvikt (12-16 mg/m² kroppsytta) och kan upprepas i intervall om 4-6 veckor.

Malignt melanom

I tidigt sjukdomsstadium har hypertermisk regional perfusion med Alkeran använts som adjuvans i samband med operation och som palliativ behandling för avancerad men lokal sjukdom. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till facklitteraturen.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Till patienter med måttlig till svår njurinsufficiens är en dosreduktion av parenteralt tillfört Alkeran med 50% vanlig. Påföljande dosering bör fastställas med ledning av det hematologiska svaret.

För höga intravenösa doser av Alkeran (100 till 240 mg/m² kroppsytta) beror behovet av dosreduktion på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har givits eller ej och på terapeutiska behov.

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 den geriatriska patientens allmäntillstånd samt graden av myelosuppression bör avgöra doseringen (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Injektion/infusion

Parenteral administrering

I första hand rekommenderas att Alkeran ges som långsam intravenös injektion via en infartskanyl under samtidig snabb kontinuerlig intravenös infusion med fysiologisk koksaltlösning antingen i perifer eller central ven (endast koksaltlösning rekommenderas, se avsnitt 6.2).

Om direkt injektion på detta sätt inte är möjlig kan Alkeran injektionsvätska ges som intravenös infusion och kan spädas med natriumklorid (9 mg/ml) infusionsvätska.

Om Alkeran injektionsvätska ges i högdos, rekommenderas administrering via central venkateter.

För regional arteriell perfusion hänvisas till facklitteraturen.

Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasation. Om det föreligger svårigheter att få fullgott flöde genom perifer ven ska central venkateter övervägas.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter beredning ska produktens utseende vara en klar lösning, se avsnitt 6.6.

Beredd lösning för injektion ska användas *omedelbart* efter beredning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Alkeran- 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.

Med tanke på de risker som är involverade och den stödjande vård som krävs bör administrering av höga doser Alkeran-injektionsvätska endast ges på specialkliniker där lämplig utrustning finns och bör endast ges under ledning av erfarna läkare.

Innan behandling med en Alkeran-injektionsvätska med hög dos inleds bör adekvat allmäntillstånd och organfunktion utvärderas.

Vid administrering av Alkeran-injektionsvätska med hög dos bör profylax med anti-infektionsmedel och administrering av blodprodukter övervägas efter behov.

Alkeran-injektionsvätska kan orsaka lokal vävnadsskada om extravasation inträffar och därför ska läkemedlet inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven (se avsnitt 4.2).

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

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 (se avsnitt 4.2 och 4.8) kan därför vara nödvändigt och patienterna ska hållas under noggrann observation.

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).

Mutagenicitet

Kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med Alkeran.

Carcinogenicitet

Användning av alkylerande medel har förknippats med tumörutveckling. Melfalan kan orsaka akut myeloid 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).

Spädningsvätskan till detta läkemedel innehåller 2,32 mmol (53,4 mg) natrium per injektionsflaska (10 ml). Detta ska beaktas till patienter som ordinerats saltfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 5 volymprocent etanol (alkohol). Skadligt för personer som lider av alkoholism. Detta ska beaktas av gravida eller ammande kvinnor, barn samt högriskgrupper som exempelvis patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Detta läkemedel innehåller propylenglykol. Kan orsaka alkoholliknande symtom.

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

Under graviditet, särskilt under den första trimestern, bör cytostatika endast ges när detta är strikt indikerat och efter att ha vägt moderns behov mot riskerna för fostret. Som vid all kemoterapi med cytostatika ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med Alkeran.

Teratogenicitet

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

Amning

Det är okänt om melfalan/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Då en risk för det ammande barnet kan inte 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 spermatogenesisen (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 rätta har melfalan visat på embryoletal och teratogen potential.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data finns.

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 $\geq 1/100$ och $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$, 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, bröstkorg 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, venoocklusiv sjukdom efter högdosbehandling
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopeci vid hög dos
	Vanliga	alopeci vid normal dos
	Sällsynta	makulopapulöst utslag och klåda (se Immunsystemet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv ³	Mycket vanliga	muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
	Vanliga	kompartmentssyndrom
	Ingen känd frekvens	muskelnekros, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Vanliga	förhöjt blodurea ⁴
	Ingen känd frekvens	Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanlig	amenorré ⁵
	Ingen känd frekvens	azoospermi ⁵
Blodkärl ⁶	Ingen känd frekvens	djup ventrombos, lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Mycket vanliga	subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi vid appliceringsstället, feber

administreringsstället		
------------------------	--	--

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 administrering av injektionsberedningen). Hjärtstillestånd har också rapporterats i sällsynta fall i samband med anafylaxi.
2. Incidensen av diarré, kräkningar och stomatit utgör den dosbegränsande toxiciteten hos patienter som fått intravenös högdosbehandling med melfalan i samband med hematopoetiska stamceller. Förbehandling med cyklofosamid verkar minska de gastrointestinala effekter som orsakas av höga doser melfalan. För mer information, se facklitteraturen.
3. När melfalan har administrerats genom regional arteriell perfusion.
4. Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.
5. Reversibel och permanent infertilitet har rapporterats med melfalan.
6. 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 Överdoser

Symtom och tecken

De omedelbara effekterna av akut intravenös överdosering är illamående och kräkning. Skada på gastrointestinala mukosa kan också uppstå, och diarré, ibland hemorragisk, har rapporterats efter överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten är benmärgshämning som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Behandling

Allmänt understödjande åtgärder och lämpliga blod- och blodplättstransfusioner 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 överdoseringen 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 dubbelfunktionellt alkylerande medel. Bildningen av karboniumintermediärer från vardera av de två bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning med 7-kväve från guanin i DNA, varvid korsbindning mellan de båda DNA-strängarna uppstår och cellreplikationen upphör.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Intravenös administrering kan användas för att undvika den variabilitet i absorptionen som är förknippad med myeloablative behandling.

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 plasmakoncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsproteinet och står för cirka 55-60% av proteinbindningen, medan cirka 20% binds till α_1 -syra glykoprotein. Dessutom har melfalanbindningsstudier påvisat förekomsten av en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter administrering av en 2-minuters infusion av doser på mellan 5 och 23 mg/m² kroppsytan (cirka 0,1-0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var distributionsvolymen vid steady state och centralt kompartiment $29,1 \pm 13,6$ liter respektive $12,2 \pm 6,5$ liter.

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytan som en 2- till 20-minutersinfusion den genomsnittliga distributionsvolymerna vid steady state och centralt kompartiment $40,2 \pm 18,3$ liter respektive $18,2 \pm 11,7$ liter.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion i de nedre extremiteterna med melfalan med 1,75 mg/kg kroppsvikt till 11 patienter med framskridet malignt melanom var de genomsnittliga distributionsvolymerna vid steady state och centralt kompartiment $2,87 \pm 0,8$ liter respektive $1,01 \pm 0,28$ liter.

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 barn.

Metabolism

Data *in vivo* och *in vitro* tyder på att melfalan delvis metaboliseras via spontan nedbrytning. Metaboliterna monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan har detekterats i plasma, med toppnivåer efter 60 minuter respektive 105 minuter.

Eliminering

Hos 8 patienter som fick en singel bolusdos på 0,5-0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och terminala halveringstiden $7,7 \pm 3,3$ och $108 \pm 20,8$ minuter. .

Efter en 2-minuters infusion av doser mellan 5 och 23 mg/m² kroppsytan (cirka 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var de initiala och terminala halveringstiderna $8,1 \pm 6,6$ respektive $76,9 \pm 40,7$ minuter. Ett medelclearance på $342,7 \pm 96,8$ ml/min noterades.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m^2 kroppsytta) med forcerad diures visade sig de initiala och terminala halveringstiderna vara $6,5 \pm 3,6$ respektive $41,4 \pm 16,5$ min. Initiala och terminala halveringstider på $8,8 \pm 6,6$ min respektive $73,1 \pm 45,9$ min registrerades hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m^2 kroppsytta i form av en infusion på 2 till 20 minuter. Medelclearance vid steady-state var $581,5 \pm 182,9 \text{ ml/min}$.

Efter hypertermisk (39°C) perfusion av nedre extremiteterna med melfalan i dosen $1,75 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt uppmättes genomsnittliga initiala och terminala halveringstider på $3,6 \pm 1,5$ min och $46,5 \pm 17,2$ min hos 11 patienter med framskridet malignt melanom. Ett medelclearance på $55,0 \pm 9,4 \text{ ml/min}$ registrerades.

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 elimineringshalveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenes

Melfalan har visat mutagenicitet i djurstudier.

Fertilitetsstudier

Intraperitoneal administrering av melfalan i dosen $7,5 \text{ mg/kg}$ 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 $7,5 \text{ mg/kg}$ 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

Pulver (I): Povidon, saltsyra.

Vätska (II): Natriumcitrat, propylenglykol, etanol (96%), vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Alkeran injektionsvätska är inte kompatibel med infusionslösningar innehållande dextros. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kombinationsförpackning (I+II) bestående av en injektionsflaska (I) innehållande 50 mg steril, vattenfri melfalan (som hydroklorid) och en injektionsflaska (II) innehållande spädningsvätska. Injektionsflaskor av ofärgat, neutralt glas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beträffande administreringsteknik och hantering hänvisas till gällande föreskrifter angående "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt".

Om Alkeran kommer i kontakt med *huden* – skölj genast med vatten och tvätta sedan med tvål och rikligt med kallt vatten.

Om Alkeran kommer i *ögonen* – skölj *omedelbart* med rikligt med vatten eller steril koksaltlösning. Omedelbart efter sköljning ska undersökning göras av ögonläkare.

Beredning av injektionsvätska

Injektionsvätskan ska beredas vid rumstemperatur. Alkeran injektionsvätska ska beredas omedelbart före användning. Injektionsvätskan ska inte förvaras i kylskåp eftersom det då bildas fällning.

- Tillsätt medföljande spädningsvätska till injektionsflaskan med Alkeran pulver.
- Skaka flaskan kraftigt omedelbart tills en klar lösning erhålls. Den erhållna lösningen innehåller 5 mg/ml melfalan och pH är ca 6,5.

Spädning av injektionsvätska

Det rekommenderas att endast fysiologisk koksaltlösning används för spädning.

Infusioner med tillsats av Alkeran bör avslutas inom 1,5 timmar efter upplösning av pulvret eftersom melfalan har reducerad stabilitet och nedbrytningshastigheten ökar med stigande temperatur.

Om grumlighet eller kristallisering påvisas i rekonstituerad eller utspädd lösning ska läkemedlet genast kasseras.

Kassering

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

11674

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1992-12-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-16