

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alkeran 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține melfalan 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, având gravat pe una din fețe litera „A”, iar pe cealaltă „GX EH3”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comprimatele Alkeran sunt indicate pentru tratamentul:

- mieloamelor multiple;
- adenocarcinoamelor ovariene în stadiu avansat.

Comprimatele Alkeran pot fi utilizate pentru tratamentul:

- carcinoamelor mamare: melfalan fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente, are efect terapeutic semnificativ la pacienții suferind de carcinom mamar în stadiu avansat;
- policitemiei rubra vera.

4.2 Doze și mod de administrare

Deoarece melfalanul este un medicament mielosupresiv, sunt esențiale hemoleucogramele frecvente efectuate în timpul terapiei, iar administrarea trebuie amânată sau dozele trebuie ajustate dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Evenimente tromboembolice

S-a raportat un risc crescut de tromboembolism venos în cazul asocierii melfalanului cu lenalidomidă și prednison sau în asociere cu talidomidă și prednison sau cu dexametazonă.

Tromboprofilaxia trebuie administrată cel puțin în primele 5 luni de tratament, în special la pacienți cu factori de risc trombotic suplimentari. Decizia de a lua măsuri profilactice antitrombotice trebuie să fie luată după o evaluare atentă a factorilor de risc subiacenți individuali ai pacientului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă pacientul prezintă evenimente tromboembolice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie începută terapia anticoagulantă standard. După ce pacientul a fost stabilizat cu tratamentul anticoagulant și toate

complicațiile asociate evenimentului tromboembolic au fost rezolvate, tratamentul cu melfalan în combinație cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă poate fi reînceput cu doza inițială, însă numai după efectuarea unei evaluări a riscurilor și beneficiilor. Pacientul trebuie să continue terapia cu anticoagulante pe durata tratamentului cu melfalan.

Doze

Adulți

Doza orală uzuală este de 0,15 mg/kg greutate corporală și zi în doze împărțite în 4 zile și repetate la intervale de 6 săptămâni. S-au folosit totuși numeroase scheme de administrare și trebuie să fie consultată literatura științifică pentru detalii.

Administrarea de Alkeran oral în asociere cu prednison poate fi mai eficientă decât monoterapia cu Alkeran. Asocierea este de obicei administrată cu intermitențe.

Prelungirea tratamentului peste un an la pacienții care răspund la tratament nu pare să îmbunătățească rezultatele terapeutice.

Adenocarcinom ovarian în stadiu avansat

O schemă de administrare uzuală este de 0,2 mg/kg greutate corporală și zi, administrate oral timp de 5 zile. Aceasta se repetă la intervale de 4-8 săptămâni sau de îndată ce hemoleucograma sângelui periferic a revenit la valori normale.

Carcinom mamar

Melfalanul se administrează oral în doză de 0,15 mg/kg greutate corporală sau 6 mg/m² aria suprafeței corporale și zi, timp de 5 zile, repetată la intervale de 6 săptămâni. Doza a fost redusă dacă s-a observat toxicitate la nivelul măduvei osoase.

Policitemie rubra vera

Pentru inducerea remisiunii se administrează doze de 6-10 mg zilnic timp de 5-7 zile, după care se administrează 2-4 mg pe zi până când se obține un control satisfăcător asupra bolii. Pentru tratamentul de întreținere se administrează o doză de 2-6 mg o dată pe săptămână.

Datorită riscului de mielosupresie severă în cazul administrării continue de melfalan, este esențială efectuarea frecventă a hemoleucogramelor în timpul terapiei, cu ajustarea dozelor sau pauzelor în timpul tratamentului, după cum este cazul, pentru menținerea controlului hematologic.

Copii și adolescenți

Melfalanul, la nivelul convențional de administrare a dozelor, este rareori indicat la copii, și nu există o doză recomandată la copii.

Vârstnici

Deși melfalanul este utilizat frecvent la nivelul convențional de administrare a dozelor la persoanele vârstnice, nu există informații specifice privind administrarea sa la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului, deși variabil, poate fi redus în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.4). Deși datele farmacocinetice disponibile nu justifică recomandarea absolută de reducere a dozelor administrate de Alkeran comprimate la pacienții care suferă de insuficiență renală, este prudent să se folosească inițial doze reduse până când se stabilește toleranța.

Mod de administrare

Administrarea orală la adulți. Absorbția Alkeran după administrarea orală este variabilă. Poate fi necesară creșterea atentă a dozei până când se observă mielosupresia, pentru a asigura atingerea concentrațiilor cu potențial terapeutic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Melfalan este un medicament activ citotoxic care trebuie prescris numai de către medicii specializați în administrarea acestor medicamente.

Imunizarea prin utilizarea unui vaccin viu atenuat poate determina infecții la gazdele a căror imunitate a fost compromisă. De aceea, nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii atenuate.

Monitorizarea

Deoarece Alkeran este un medicament mielosupresiv puternic, este esențială o monitorizare atentă a hemoleucogramelor pentru a evita mielosupresia și riscul de aplazie ireversibilă a măduvei osoase hematogene.

Valorile hemoleucogramelor pot continua să scadă după oprirea tratamentului, așadar la primul semn de scădere anormal de mare a numărului de leucocite sau trombocite, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

Alkeran trebuie administrat cu precauție la pacienții care au efectuat recent radioterapie sau chimioterapie, avându-se în vedere riscul de toxicitate crescută la nivelul măduvei osoase.

Manipularea în siguranță a comprimatelor Alkeran (vezi pct. 6.6)

Manipularea formulilor de melfalan trebuie să respecte instrucțiunile privind manipularea medicamentelor citotoxice, conform recomandărilor și/sau regulamentelor locale în vigoare.

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului poate fi redus la pacienții care suferă de insuficiență renală și care pot suferi, de asemenea, de supresie medulară uremică. În acest caz poate fi necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2), iar pacienții trebuie să fie supravegheați cu atenție.

Mutagenitate

La pacienții tratați cu acest medicament au fost observate aberații cromozomiale.

Carcinogenitate (Al doilea cancer primar)

Leucemia mieloidă acută (LMA) și sindromul mielodisplazic (SMD)

S-a raportat că melfalanul, la fel ca alte medicamente alchilante, determină creșterea riscului de leucemie în special la pacienții vârstnici, după o asociere prelungită de terapie și radioterapie. Există rapoarte privind cazuri de leucemie acută în urma tratamentului cu melfalan în cazul bolilor cum sunt amiloidoza, melanomul malign, mielomul multiplu, macroglobulinemia, sindromul de aglutinare la rece și cancerul ovarian.

O comparație efectuată între paciente suferind de cancer ovarian cărora li s-au administrat medicamente alchilante și cele cărora nu li s-a administrat, a arătat că administrarea agenților alkilanti a crescut semnificativ riscul incidenței leucemiei acute.

Înainte de administrarea melfalanului, trebuie pus în balanță riscul leucemogen (LMA și SMD) cu posibilul beneficiu terapeutic dacă se ia în considerare utilizarea melfalanului în asociere cu

talidomida și prednisonul. Prin urmare, înainte și după tratament, medicii trebuie să monitorizeze în permanență pacientul, efectuând analizele uzuale, pentru a asigura depistarea precoce a cancerului și începerea tratamentului, dacă este necesar.

Înainte de începerea tratamentului, riscul leucemic (LMA și SMD) trebuie să fie evaluat prin comparație cu beneficiul terapeutic potențial, în special dacă se ia în considerare utilizarea melfalanului în combinație cu talidomida și lenalidomida și prednisonul, întrucât s-a demonstrat faptul că aceste combinații cresc riscul leucemic. De aceea, înainte de tratament, în timpul tratamentului și după tratament, medicii trebuie să examineze permanent pacientul prin mijloacele de apreciere uzuale, pentru a asigura detectarea precoce a cancerului și a iniția tratamentul dacă este necesar.

Tumori solide

Utilizarea unor agenți alchilanți a fost legată de apariția unui al doilea cancer primar. În special, melfalanul în asociere cu lenalidomidă și prednison și, într-o mai mică măsură, talidomidă și prednison, a fost asociat cu creșterea riscului de apariție a tumorilor solide la pacienții vârstnici nou diagnosticați cu mielom multiplu.

La inițierea tratamentului cu melfan trebuie evaluate caracteristicile pacientului (de exemplu vârstă, etnie), indicația primară și modalitățile de tratament (de exemplu radioterapie, transplant), precum și factorii de risc din mediu (de exemplu, utilizarea tutunului).

Contracepția

Datorită unui risc crescut de apariție a tromboembolismului venos la pacientele cărora li se administrează melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau în asociere cu talidomidă și prednison sau cu dexametazonă, nu se recomandă contraceptive hormonale combinate. Dacă o pacientă utilizează în prezent contraceptive hormonale combinate, aceasta trebuie să treacă pe o altă metodă contraceptivă sigură (adică pilule numai cu progesteron, pentru inhibarea ovulației, precum desogestrel, metoda tip barieră, etc.). Riscul apariției tromboembolismului venos se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării contraceptivelor hormonale combinate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Imunizările cu vaccinuri vii atenuate

Nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii atenuate la persoanele a căror imunitate este compromisă. (vezi pct. 4.4).

Acidul nalidixic

Acidul nalidixic asociat cu o doză mare de melfalan administrat intravenos a determinat decesul la copii și adolescenți, din cauza unei enterocolite hemoragice.

Busulfan

La copii și adolescenți, s-a raportat că, în cazul utilizării combinației Busulfan-Melfalan, administrarea melfalanului la mai puțin de 24 ore de la administrarea ultimei doze orale de busulfan poate influența apariția reacțiilor toxice.

Ciclosporină

S-au descris cazuri de insuficiență renală la pacienții la care s-a administrat terapie de salvare cu celule stem hematopoietice, condiționați de o doză mare de melfalan administrat intravenos și cărora li s-a administrat ulterior ciclosporină pentru a preveni boala greață contra gazdă.

Asocierea unei doze mari de melfalan cu ciclosporină poate produce toxicitate renală, deși melfalanul în monoterapie nu are efect nefrotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Melfalanul determină inhibarea funcției ovariene la femei în perioada de pre-menopauză, ducând la amenoree la un număr semnificativ de paciente.

Anumite studii efectuate la animale au relevat faptul că melfalanul poate avea reacții adverse asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3). De aceea, este posibil ca melfalanul să producă sterilitate temporară sau permanentă la pacienții de sex masculin. Este recomandat ca bărbații care urmează tratamentul cu Alkeran să nu procreze în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după terminarea acestuia și să efectueze un consult cu privire la conservarea spermei înainte de tratament, din cauza posibilității de apariție a infertilității ireversibile ca urmare a tratamentului cu Alkeran.

Sarcina

Potențialul teratogen al Alkeran nu a fost studiat. Datorită proprietăților mutagene și similarității structurale cu alți compuși teratogeni cunoscuți, este posibil ca melfalan să determine apariția unor malformații congenitale la nou-născuții pacienților tratați cu acest medicament. Similar tuturor chimioterapiei citotoxice, este necesară luarea unor măsuri contraceptive adecvate atunci când unuia dintre pacienți i se administrează melfalan.

Utilizarea melfalanului trebuie evitată pe cât posibil în timpul sarcinii, mai ales în timpul primului trimestru. Pentru fiecare caz individual trebuie pus în balanță riscul potențial asupra fătului cu beneficiul pentru mamă.

Alăptarea

Mamele cărora li se administrează melfalan nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există informații clinice moderne care ar putea fi utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse. Apariția reacțiilor adverse poate varia în funcție de indicații și de doza administrată și, de asemenea, dacă sunt administrate în asociere cu alte medicamente. Pentru clasificarea frecvenței a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sistemul din organism	Frecvența	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Leucemie mieloidă acută secundară și sindrom mielodisplazic (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatică	Foarte frecvente	Supresie a măduvei hematogene care duce la leucopenie, trombocitopenie și anemie
	Rare	anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	hipersensibilitate ¹ (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară (inclusiv rapoarte de deces)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	greață ² , vărsături ² și diaree; stomatită la doze mari
	Rare	stomatită la doze uzuale
Tulburări hepatobiliare	Rare	tulburări hepatice variind de la disfuncții subclinice până la manifestări clinice, cum sunt hepatita și icterul
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	alopecie la doze mari
	Frecvente	alopecie la doze uzuale
	Rare	erupție cutanată maculo-papulară și prurit (vezi Tulburări ale sistemului imunitar)

Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	creșterea ureei sanguine ³
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	azoospermie, amenoree
Tulburări vasculare ⁴	Cu frecvență necunoscută	tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	pirexie

1. S-au raportat rar reacții alergice la melfalan, cum sunt urticaria, erupția cutanată tranzitorie, edemul și șocul anafilactic în urma administrării dozei inițiale sau a dozelor ulterioare, în special după administrarea intravenoasă. S-au raportat rar cazuri de stop cardiac în asociere cu aceste reacții.
2. S-au raportat tulburări gastro-intestinale cum sunt greața și vărsăturile la până la 30% din pacienții cărora li s-au administrat pe cale orală doze uzuale de melfalan.
3. A fost observată creșterea temporară semnificativă a ureei sanguine în stadiile incipiente ale tratamentului cu melfalan la pacienții cu mielom care au afectare renală.
4. Reacțiile adverse importante clinic, asociate cu utilizarea melfalanului în combinație cu talidomida și prednisonul sau dexametazona și, în mai mică măsură, cu utilizarea melfalanului în combinație cu lenalidomida și prednisonul, includ: tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Tulburările gastro-intestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree sunt de obicei primele semne ale supradozajului acute pe cale orală.

Efectul toxic principal este supresia măduvei osoase, ducând la leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Tratament

Dacă este necesar, trebuie aplicate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale și transfuzii de sânge sau de trombocite și trebuie avută în vedere spitalizarea, administrarea de medicamente antiinfecțioase și utilizarea factorilor de creștere hematologici.

Nu există un antidot specific. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent timp de cel puțin 4 săptămâni după supradozaj, până când există dovezi ale recuperării.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, antineoplazice, agenți alchilanți, analogi ai derivaților de azot muștar, codul ATC: L01AA03.

Mecanism de acțiune

Melfalanul este un agent alchilant bifuncțional. Formarea structurilor de intermediari de carbon din fiecare din cele două grupări bis-2-cloroetil, face posibilă alchilarea prin legături covalente cu 7-azot a guaninei la ADN, formând legături încrucișate între două lanțuri de ADN, împiedicând astfel replicarea celulelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melfalanului administrat pe cale orală este foarte variabilă în funcție atât de timp, cât și de prima apariție a medicamentului în plasmă și de concentrația plasmatică maximă.

În studiile cu privire la biodisponibilitatea absolută a melfalanului media biodisponibilității absolute a variat de la 56 la 85%.

Poate fi utilizată administrarea intravenoasă pentru a evita variabilitatea absorbției asociate cu tratamentul mieloablativ.

Într-un studiu la 18 pacienți cărora li s-au administrat 0,2–0,25 mg/kg de melfalan, pe cale orală, s-a atins concentrația plasmatică maximă (între 87 și 350 ng/ml) într-o perioadă de 0,5–2,0 ore.

Administrarea comprimatelor de melfalan imediat după masă a întârziat atingerea concentrației plasmatică maxime și a redus aria de sub curbele concentrație plasmatică-timp cu un procent cuprins între 39% și 54%.

Distribuție

Melfalanul penetrează în mod limitat bariera hematoencefalică. Mai mulți investigatori au recoltat probe de lichid cefalorahidian și nu au depistat o cantitate măsurabilă de medicament. S-au observat concentrații scăzute (~10% din concentrația plasmatică) în cadrul unui singur studiu cu doze mari efectuat la copii și adolescenți.

Eliminare

La 13 pacienți cărora li s-au administrat 0,6 mg/kg de melfalan pe cale orală, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 90 ± 57 min, 11% din medicament fiind recuperat în urină în decurs de 24 ore.

La 18 pacienți cărora li s-au administrat 0,2–0,25 mg/kg de melfalan pe cale orală, timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a fost de $1,12 \pm 0,15$ ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului poate fi redus în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

Nu s-a stabilit nicio legătură între vârstă și clearance-ul melfalanului sau cu timpul terminal de înjumătățire prin eliminare al melfalanului (vezi pct. 4.2)

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutageneză

Melfalanul este mutagenic la animale.

Studii de fertilitate

La șoarece, melfalanul administrat intraperitoneal în doză de 7,5 mg/kg a prezentat efecte ce pot fi considerate citotoxice asupra funcției de reproducere, la nivelul anumitor stadii ale celulelor germinale masculine, și a indus mutații dominante letale și translocări moștenite în celulele germinale post-meiotice, în special în spermatozoidii din stadiile medii și tardive.

A fost efectuat un studiu pentru a măsura capacitatea totală de acțiune asupra funcției de reproducere a melfalanului la femelele de șoarece. Femelele au primit o doză intraperitoneală unică de 7,5 mg/kg melfalan și au fost apoi ținute în același spațiu locativ cu un mascul netratat pe cea mai mare parte din

durata fertilă a vieții lor (minimum 347 zile post-tratament). S-a produs o reducere pronunțată a mărimii puilor în primul interval post-tratament, urmată de o recuperare aproape completă. După aceea, a avut loc o reducere treptată a mărimii puilor. Aceasta s-a produs simultan cu o reducere a proporției femelelor productive, constatare asociată cu scăderea indusă a numărului de foliculi mici (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Opandry White YS-1-18097A: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2°C–8°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii a 25 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii a 50 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipularea în siguranță a comprimatelor Alkeran

Manipularea și eliminarea comprimatelor filmate de melfalan trebuie să respecte normele privind manipularea medicamentelor citotoxice, în conformitate cu recomandările și/sau reglementările locale în vigoare.

Nu există riscuri în ceea ce privește manipularea comprimatelor de melfalan cu condiția ca învelișul exterior al comprimatului să fie intact. Comprimatele de melfalan nu trebuie divizate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11742/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2022