

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alkeran 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: melfalan 2 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Myelomatose. Ovarial cancer.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Siden melfalan har myelosuppressiv virkning, er det avgjørende med hyppig blodtelling under terapien, og doseringen må forsinkes eller justeres om nødvendig (se pkt. 4.4).

Dosering

Intermitterende behandling: 0,2 mg/kg kroppsvekt daglig peroralt i 5 dager. Gjentas hver 6. uke hvis blodverdien er tilfredsstillende.

Kontinuerlig behandling: 0,1 - 0,15 mg/kg kroppsvekt daglig peroralt i 2-3 uker, deretter 2-4 mg peroralt daglig som vedlikeholdsbehandling etter en periode på ca. 4 uker uten behandling. Ved myelomatose brukes melfalan svært ofte i kombinasjon med prednison og vinkristin i intermitterende kurer.

Forlenget behandling utover ett år har ikke vist å forbedre resultatene hos pasienter som responderer på behandlingen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Melfalans clearance kan være redusert hos disse pasientene. Tilgjengelige farmakokinetiske data gir ikke grunnlag for en absolutt anbefaling når det gjelder dosereduksjon, men en lavere initialdose bør vurderes (se pkt. 4.4.).

Administrasjonsmåte

Oral administrering hos voksne: absorpsjonen av melfalan varierer etter oral administrering. Det kan være nødvendig å øke dosen varsomt til man ser myelosuppresjon, for å være sikker på at potensielt terapeutiske nivåer er blitt nådd.

Tablettene må svelges hele.

Inntak av mat kan redusere effekten av melfalan (se pkt. 5.2), Alkeran-tabletter bør derfor ikke tas sammen med eller rett etter måltider.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Hypersensitivitet til virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene oppgitt i pkt. 6.1.
- Amming.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Melfalan er et potent cytotoxisk stoff som må brukes av leger med erfaring fra slik terapi.

Bruk av levende vaksiner til immunisering av personer med nedsatt immunforsvar kan øke risikoen for infeksjoner. Immunisering med levende vaksiner er derfor ikke anbefalt for denne pasientgruppen.

Overvåkning

Melfalan er et potent myelosuppressivt middel, og det er det avgjørende å utvise omhyggelig aktsomhet under overvåkingen av blodverdier for å unngå overdreven myelosuppresjon og risikoen for irreversibel beinmargsaplasi.

Siden blodverdier kan fortsette å falle etter at behandling er stoppet, må behandlingen midlertidig stanses ved første tegn på et unormalt stort fall i antall leukocytter eller blodplater.

Melfalan må brukes med varsomhet hos pasienter som nylig har gjennomgått strålebehandling eller kjemoterapi på grunn av økt fare for beinmargstoksitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Melfalan-clearance kan bli redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som også kan ha uremisk beinmargssuppresjon. Det kan derfor være nødvendig med dosereduksjon (se pkt. 4.2), og disse pasientene må observeres nøye.

Mutagenisitet

Kromosomavvik er blitt observert hos pasienter som behandles med legemidlet.

Karsinogenitet (Ny primær malignitet)

Akutt myelogen leukemi (AML) og myelodysplastisk syndrom (MDS)

Melfalan er, i likhet med andre alkylende midler, blitt rapportert å forårsake leukemi, spesielt hos eldre pasienter etter langvarig kombinasjonsterapi og strålebehandling. Det er blitt rapportert forekomst av akutt leukemi etter melfalan-behandling for sykdommer som amyloidose, ondartet melanom, multippelt myelom, makroglobulinemi, kuldeagglutinin sykdom og ovariekreft.

En sammenligning av pasienter med ovariekreft som fikk alkylende midler med pasienter som ikke fikk, viste at bruken av alkylende midler, deriblant melfalan, signifikant økte forekomsten av akutt leukemi.

Solide tumorer

Bruk av alkylende midler har vært knyttet til utvikling av ny primær malignitet (second primary malignancy, SPM). Spesielt melfalan i kombinasjon med lenalidomid og prednison og, i mindre grad, talidomid og prednison har vært forbundet med økt risiko for solid SPM hos eldre pasienter med nylig diagnostisert myelomatose.

Risiko for AML, MDS og solide tumorer må balanseres opp mot den potensielle terapeutiske fordelene hvis det vurderes bruk av melfalan, spesielt i kombinasjon med thalidomid og lenalidomid. Under behandling må pasienten derfor regelmessig undersøkes for å sikre tidlig påvisning av sekundær kreftsykdom og starte behandling om nødvendig.

Pasientens karakteristika (f.eks. alder, etnisitet), primærindikasjon og behandlingsmodaliteter (f.eks. strålebehandling, transplantasjon) samt miljømessige risikofaktorer (f.eks. tobakksbruk) er også risikofaktorer som bidrar til utvikling av sekundære primære maligniteter (SPC).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nalidiksinsyre

Nalidiksinsyre sammen med høye doser melfalan gitt intravenøst har forårsaket dødsfall hos barn på grunn av hemoragisk enterokolitt.

Busulfan

I pediatrik populasjon er det rapportert at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter siste perorale busulfandose kan påvirke utviklingen av toksisiteter.

Ciklosporin

Nedsatt nyrefunksjon har blitt beskrevet hos benmargstransplanterte pasienter som samtidig fikk ciklosporin for å forebygge graft-versus-host-disease (GVHD).

Vaksinasjon med levende vaksiner

Vaksinasjon med levende vaksiner er ikke anbefalt for personer med nedsatt immunforsvar (se pkt. 4.4).

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Basert på melfalan sine mutagene egenskaper og strukturelle likhet med kjente teratogene forbindelser, antas det at melfalan kan forårsake medfødte misdannelser ved bruk under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se punkt 5.3).

Preparatet skal ikke brukes under graviditet unntatt når den kliniske tilstanden til kvinnen tilsier at hun må behandles med melfalan.

Kvinner som kan få barn må benytte pålitelig prevensjon når den ene partneren får melfalan.

Amming

Fysikalsk-kjemiske data antyder utskillelse av melfalan/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Derfor er melfalan kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melfalan undertrykker ovariefunksjonen hos premenopausale kvinner, noe som medfører amenoré hos et signifikant antall pasienter.

Dyrestudier indikerer at melfalan kan forårsake midlertidig eller permanent sterilitet hos menn ved å hemme spermatogenesen (se pkt. 5.3). Det anbefales at menn som får behandling med melfalan, unngår å gjøre noen gravide under behandlingen og i minst 6 måneder etter, og at de søker rådgivning om kryopreservering av sæd.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant

4.8. Bivirkninger

Det finnes ingen moderne klinisk dokumentasjon for å fastsette bivirkningsfrekvensen av dette legemidlet. Bivirkningene kan variere i innsidens avhengig av indikasjon og dosering samt om det er gitt i kombinasjon med andre legemidler.

Følgende konvensjon er brukt til å klassifisere hyppighet: Svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspesifiserte neoplasier (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Sekundær akutt myelogen leukemi og myelodysplastisk syndrom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	beinmargsdepresjon som leder til leukopeni, trombocytopeni og anemi
	Sjeldne	hemolytisk anemi
	Mindre vanlige	sekundær malignitet
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	hypersensitivitet ¹ (se Hud og underhudssykdommer)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	interstitiell lungesykdom og pulmonal fibrose (inkludert fatale rapporter)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme ² , brekninger ² og diaré, stomatitt ved høy dose
	Sjeldne	stomatitt ved ordinær dose
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	leverlidelser som spenner fra unormale leverfunksjons tester til kliniske utslag som hepatitt eller gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	alopesi ved høy dose
	Vanlige	alopesi ved ordinær dose
	Sjeldne	makulo-papuløst utslett og pruritus (se Forstyrrelser i immunsystemet)
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	økt blodurea ³
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	azoospermi, amenoré

1. Allergiske reaksjoner på melfalan, som urtikaria, ødem, utslett og anafylaktisk sjokk, er blitt rapportert som mindre vanlige reaksjoner etter innledende eller påfølgende dosering, særlig etter intravenøs administrering. Hjertestans er også blitt rapportert som en sjelden reaksjon i forbindelse med slike hendelser.

2. Gastrointestinale virkninger, som kvalme og brekninger, er blitt rapportert hos opptil 30 % av pasienter som fikk ordinære orale melfalan-doser.

3. Forbigående signifikant økning av urea i blodet er sett i de tidlige stadier av melfalanbehandling hos myelomatosepasienter med nyreskade.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9. Overdosering

Symptomer:

Prinsipiell toksisk effekt er benmargssuppresjon som fører til leukopeni, trombocytopeni og anemi. Gastrointestinale effekter inkludert kvalme, brekninger og diaré er de mest vanlige og tidlige tegn på akutt oral overdose. Skade på gastrointestinal mucosa kan også forekomme og hemoragisk diaré er rapportert i noen tilfeller etter overdosering.

Behandling:

Generelle støttende tiltak, sammen med egnede blod- og blodplatetransfusjoner, må igangsettes om nødvendig, og det må vurderes sykehusinnleggelse. Behandling med antibiotika og bruk av hematologiske vekstfaktorer må vurderes.

Det finnes ikke noe spesifikt antidot. Blodbildet må undersøkes nøye i minst 4 uker etter overdosering inntil forbedring.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske og immunomodulerende midler, antineoplastiske midler, alkyliseringsmidler, sennepsgassanaloger, ATC-kode: L01AA03.

Virkningsmekanisme

Melfalan er et bifunksjonelt alkyliserende middel. Det dannes mellomprodukter av karbeniumioner fra hver av de to bis-2-kloretyl-gruppene, noe som tillater alkylering av DNA-molekylet ved hjelp av kovalent binding med guaninbasens 7-nitrogen, krysskobling av to DNA-kjeder slik at cellereplikasjon forhindres.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av oral melfalan varierer mye både når det gjelder tiden til legemidlet først opptrer i plasma og til plasmakonsentrasjonen når toppen.

I studier av melfalans absolutte biotilgjengelighet, varierer gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet fra 56 til 85 %.

Intravenøs administrering kan brukes for å unngå varierende absorpsjon i sammenheng med myeloablativ behandling.

I en studie med 18 pasienter som fikk 0,2 til 0,25 mg melfalan per kg kroppsvekt oralt, ble det oppnådd en maksimal plasmakonsentrasjon (fra 87 til 350 nanogram/ml) etter 0,5 til 2,0 h.

Administreringen av melfalan-tabletter umiddelbart etter mat forsinket toppunktet for plasmakonsentrasjon og reduserte arealet under kurven for plasmakonsentrasjon over tid med mellom 39 og 54 %.

Distribusjon

Melfalan har begrenset gjennomtrengning av blod-hjernebarrieren. Flere utprøvere har tatt prøve av cerebrospinalvæsken uten å finne målbare mengder av legemiddelet. Det ble observert lave konsentrasjoner (~10 % av plasmakonsentrasjonen) i en høydosestudie i en pediatrikisk populasjon.

Melfalan binder seg moderat til plasmaproteiner med rapportert bindingsprosent fra 69 % til 78 %. Det er bevis for at proteinbindingen er lineær i det området av plasmakonsentrasjonene som vanligvis oppnås ved behandling med standarddoser, men bindingen kan bli konsentrasjonsavhengig i de konsentrasjonene som er observert ved høydosebehandling. Serumalbumin er det viktigste bindingsproteinene og står for ca. 55 til 60 % av den totale bindingen, og 20 % av melfalan bindes til α 1-syre-glykoprotein. I tillegg har bindingsstudier med melfalan avslørt at det eksisterer en irreversibel komponent som kan tilskrives alkyliseringsreaksjonen med plasmaproteiner.

Eliminasjon

Hos 13 pasienter som fikk 0,6 mg melfalan per kg kroppsvekt oralt, var den gjennomsnittlige halveringstiden for endelig eliminasjon fra plasma 90 ± 57 min med 11 % av legemidlet gjenvunnet i urin etter 24 h.

Hos 18 pasienter som fikk 0,2 til 0,25 mg melfalan per kg kroppsvekt oralt, var den gjennomsnittlige halveringstiden for eliminasjon $1,12 \pm 0,15$ t.

Melfalan elimineres ved renal ekskresjon og spontan kjemisk degradering til sine mono- og dihydroksy-metabolitter. Den siste banen bidrar relativt lite (< 5 %) fordi plasmaproteinbindingen senker hastigheten av hydrolyseringen av melfalan og bidrar derfor sannsynligvis til at renal ekskresjon er den viktigste banen for eliminasjon av melfalan.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Melfalan-clearance kan bli redusert ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre personer

Det er ikke vist noen korrelasjon mellom alder og melfalan-clearance eller halveringstiden for endelig eliminasjon.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Hos hannmus gitt 7,5 mg/kg melfalan i.p. ble det sett hemming av spermatogenesen. Hos hunnmus gitt 7,5 mg/kg melfalan i.p. ble det sett redusert kullstørrelse og undertrykt ovariefunksjon.

Behandling av drektige rotter med melfalan i orale doser på 18 mg/m^2 i 10 dager eller i.p. med enkeltdose 18 mg/m^2 ga embryoletalitet og misdannelser. Misdannelsene inkluderte forandringer i hjernen, øyne og kjeve, reduksjon i hale, og hepatocelle.

Gentoksisitet/karsinogenese

Melfalan er mutagent i bakterier og gir kromosomskader i celler i kultur og i beinmargceller hos rotter gitt melfalan intramuskulært.

Administrering av melfalan i intraperitoneale doser på $5,4$ til $10,8 \text{ mg/m}^2$ til rotter eller $2,25$ til $4,5 \text{ mg/m}^2$ til mus tre dager i uka for 6 måneder fulgt av en 12 måneders observasjonsperiode ga henholdsvis peritoneal sarkom og lungetumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, kolloidalt vannfritt silika, magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose, titandioksid, makrogol

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 – 8 °C)

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glass med 25 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sikker håndtering av melfalan-tabletter

Melfalan-tabletter må håndteres etter retningslinjer for håndtering av cytotoksiske legemidler i henhold til gjeldende anbefalinger lokalt.

Gitt at tablettenes drasjering er intakt, kan melfalan-tabletter trygt håndteres. Melfalan-tabletter må ikke deles.

Avhending

Melfalan-tabletter må destrueres i henhold til krav fra relevante lokale tilsyn om avhending av cytotoksiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5322

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 mai 1984
Dato for siste fornyelse: 30 oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

16.06.2022