

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALKERAN, 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg melfalaani.

INN. *Melphalanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tabletid on valged või tuhmvalged õhukese polümeerikattega ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GX EH3“ ja teisele küljele „A“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Müeloom, kaugelarenenud munasarja kartsinoom.

Kaugelarenenud rinnanäärmevähi mono- või kombineeritud ravi. Tõeline polütsütemia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ALKERAN'i tohib määrata ja manustada vastava tsütotoksiliste ravimite alase väljaõppe saanud isik. ALKERAN'i luuüdi pärssiva toime tõttu on vajalik teha korduvaid vereanalüüse ning vajadusel vastavalt verenäitajatele ALKERAN'i annust muuta.

Melfalaani manustamist kombineerituna lenalidomiidi ja prednisooniga või talidomiidi ja prednisooni või deksametasooniga on seostatud suurenenud venoosse trombemboolia riskiga. Tromboprofülaktikat tuleb melfalaanravi ajal teostada vähemalt esimesed 5 kuud, eriti patsientidel, kellel lisanduvad trombootilised riskifaktorid. Enne antitrombootiliste profülaktiliste meetmete määramist tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt hinnata riskifaktorite olemasolu (vt lõiku 4.4 ja 4.8).

Kui patsiendil esineb trombemboolilisi tüsistusi, tuleb ravi katkestada ja alustada standardse antikoagulantraviga. Kui patsiendil on saavutatud stabiilne antikoagulatsioon ning kõik trombemboolia tüsistused on kontrolli alla saadud, võib võimalikku saadavat kasu ja kaasnevaid riske arvesse võttes melfalaani manustamist kombineerituna lenalidomiidi ja prednisooni või talidomiidi ja prednisooni või deksametasooniga algannuses taas alustada. Patsiendil tuleb melfalaaniravi ajal jätkata antikoagulantraviga.

Annustamine

Müeloomtõbi

6-nädalaste intervallidega, 4 päeva järjest, 0,15 mg/kg ööpäevas annusteks jagatuna. Kasutatud on ka teistsuguseid raviskeeme, vt üksikasju teaduskirjandusest. ALKERAN'i kombineerimisel prednisoolooniga võib raviefekt suurem olla. Ravi jätkamine katsealustel üle 1 aasta tulemusi ei parandanud.

Munasarja kaugelearenenud adenokartsinoom

Tavaline annus on 0,2 mg/kg ööpäevas 5 päeva jooksul. Korduvad kuurid tehakse 4–8-nädalaste vahedega või verenäitajate taastumisel.

Rinnanäärme kartsinoom

Manustatakse 0,15 mg/kg või 6 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas 5 päeva järjest. Kuure korratakse 6-nädalaste intervallidega. Luuüdile kahjuliku toime ilmnemisel võib annust vähendada.

Tõeline polütsüteemia

Remissiooni saavutamiseks on alustatud annustega 6–10 mg ööpäevas 5–7 päeva jooksul, järgnevalt 2–4 mg ööpäevas, kuni haiguse üle rahuldava kontrolli saabumiseni. Säilitusravina on kasutatud 2–6 mg 1 kord nädalas. Kuna pidev ALKERAN'i manustamine suurendab luuüdi supressiooni riski, tuleb haigel pidevalt jälgida verenäitajaid ning vastavalt vajadusele aeg-ajalt annust vähendada või ravi katkestada.

Eakad patsiendid

ALKERAN'i kasutatakse eakatel patsientidel sageli tavalistes annustes ning erijuhendeid annustamise kohta sellele vanusegrupile ei ole. Suuri annuseid eakatel patsientidel kasutatakse harva ning arvestama peab nende üldist tervislikku seisundit.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkuse korral võib ALKERAN'i kliirens erineval määral väheneda (vt lõik 4.4). Praegu teadaolevate farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole võimalik anda täpseid annuse vähendamise juhendeid tablettidele. Soovitatav on algannusena kasutada vähendatud annuseid, kuni on selgunud patsiendi ravimitaluvus.

ALKERAN'i suuri annuseid (100–240 mg/m²) ei soovitata väga raske neerupuudulikkusega haigete kliirensiga alla 30 ml/min. Kui neeru kliirens on 30–50 ml/min, on soovitatav annust poole võrra vähendada. Oluline on säilitada adekvaatne hüdratsioon ning diurees.

Manustamisviis

Kuna ALKERAN'i imendumine suukaudse manustamise järel on muutlik, võib vajalik olla annuse ettevaatlik suurendamine, kuni luuüdi supressiooni on näha, et tagada ravitaseme saavutamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
Imetamine.

4.4 Eriolatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vt samuti lõik 6.6.

ALKERAN'i tohib määrata ja manustada vastava tsütotoksiliste ravimite alase väljaõppe saanud isik. Elusvaktsiiniga immuniseerimine võib põhjustada immuunpuudulike peremeesrakkude infektsiooni. Seetõttu pole elusvaktsiinidega immuniseerimine soovitatav.

Jälgimine

ALKERAN'i luuüdi pärssiva toime tõttu on vajalik regulaarne vereanalüüside tegemine, et vältida ülemäärast luuüdi supressiooni ja pöördumatu luuüdi aplaasia tekkeriski.

Vererakkude arvu langus võib jätkuda ka pärast ravi lõpetamist, mistõttu tuleb ravi ajutiselt katkestada, kui ravi käigus tekivad viited leukotsüütide ja trombotsüütide ülemäärasele vähenemisele.

ALKERAN'i tuleb ettevaatusega kasutada patsiendil, kes on hiljuti saanud kiiritusravi või ravi teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel võib ALKERAN'i kliirens olla langenud ja esineda ka ureemilist luuüdi supressiooni. Sellisel juhul võib osutada vajalikuks langetada ravimi annust (vt lõik 4.2) ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Mutageensus

Inimestel, keda on ravitud melfalaaniga, on leitud kromosoomaberratsioone.

Kartsinogeensus (Sekundaarne esmane pahaloomuline kasvaja)

Äge müeloidleukeemia (AML) ja müelodüsplastiline sündroom (MDS).

Sarnaselt teistele alküülivatele ainetele omab melfalaan leukeemiat põhjustavat toimet, eriti eakamate patsientide puhul pärast pikaajalist kombineeritud ravi ja kiiritusravi. Ägeda leukeemia tekkest on teatatud melfalaani kasutamisel selliste haiguste ravis nagu amüloidoos, maliigne melanoom, müeloomtõbi, makroglobulineemia, külma aglutiniini sündroom ja munasarjavähk.

Munasarjavähiga patsientide võrdlemisel esines ägedat leukeemiat märkimisväärselt sagedamini nendel patsientidel, kes said ravi alküülivate ainetega (sh melfalaan), võrreldes nendega, kes ei kasutanud nimetatud preparaate.

Enne raviga alustamist tuleb ravist oodatavat kasu hinnata leukeemia (AML ja MDS) tekkeriski suhtes, eriti kui kaalutakse melfalaani kasutamist kombineeritult talidomiidi või lenalidomiidi ja prednisooniga, kuna on leitud, et need kombinatsioonid suurendavad leukeemia tekkeriski. Seetõttu peavad arstid hindama patsienti enne ravi, selle ajal ja järel, et tagada kasvaja avastamine ja alustada vajadusel raviga.

Soliidtuumorid

Alküülivate ainete kasutamist on seostatud sekundaarse esmase pahaloomulise kasvaja (*second primary malignancy*, SPM) tekkega. Soliidtuumori (SPM-i) suurenenud tekkeriski on eriti seostatud melfalaani manustamisega kombineerituna lenalidomiidi ja prednisooniga ning, vähemal määral, talidomiidi ja prednisooniga vanematel patsientidel, kellel on äsja diagnoositud hulgimüeloom.

Enne melfalaani manustamist tuleb hinnata nii patsiendi tunnuseid (nt vanus, rahvus), peamist näidustust ja ravitüüpe (nt kiiritusravi, siirdamine) kui ka keskkonna riskitegureid (nt tubakatoodete tarvitamine).

Rasestumisvastased vahendid

Suurenenud venoosse trombemboolia riski tõttu ei ole hulgimüeloomiga patsientidel soovitatav kasutada kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid. Kui patsient neid manustab, peaks ta minema teiste tõhusa meetodi kasuks (st ovulatsiooni inhibeervad ainult progesterooni sisaldavad

tabletid, näiteks *desogestrel*, barjäärimeetodit, jne). Venosse trombemboolia risk säilib 4–6 nädalat pärast kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide manustamise lõpetamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiinidega vaktsineerida

Immuunpuudulikkusega patsiente ei soovitata elusvaktsiinidega vaktsineerida (vt lõik 4.4).

Nalidiksiinhappega

Lastele manustatud suures annuses veenisisene melfalaan koos nalidiksiinhappega on põhjustanud surma hemorraagilise enterokoliidi tekkimise tõttu.

Busulfaan

Pediaatrilises populatsioonis on leitud, et busulfaan-melfalaani režiimi korral võib melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast viimast suukaudset busulfaani manustamist viia mürgistuse tekkeni.

Tsüklosporiin

Patsientidel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine ja kes on saanud suures annuses veenisisest melfalaani ning seejärel äratõukereaktsiooni vältimiseks tsüklosporiini, on tekkinud neerupuudulikkus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alkeran'i teratogeenset toimet ei ole uuritud, kuid arvestades ravimi mutageenseid omadusi ning preparaadi struktuurset sarnasust teatud teratogeensetele ainetele, on võimalik, et melfalaan põhjustab seda ravimit kasutavate patsientide järeltulijatele kaasasündinud väärarenguid.

ALKERAN'i ei tohiks rasedale patsiendile määrata, eriti raseduse esimesel trimestril. Ravimi manustamine raseduse ajal on mõeldav juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Nagu kõikide tsütotoksiliste kemoterapeutikumide puhul, peab ka ALKERAN-ravi ajal (olenemata sellest, kas ravi saab mees või naine) kasutama tõhusaid kontratseptiivseid vahendeid.

Imetamine

ALKERAN-ravi ajal ei tohi ema imikut rinnaga toita.

Fertiilsus

ALKERAN pärsib munasarjade funktsiooni, põhjustades väga paljudel menopausieelsetel naistel amenorröad.

Mõne loomkatse tulemusel on selgunud, et ALKERAN mõjutab spermatogeneesi (vt lõik 5.3). Seetõttu võib see ravim põhjustada meespatsientidel ajutist või pöördumatust steriilsust.

Meestel pole ALKERAN-ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda isaks saamine soovitatav. ALKERAN-ravist tingitud pöördumatu viljatuse võimalikkuse tõttu on meestel soovitatav pidada enne ravi nõu sperma säilitamise teemal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Selle ravimi mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele pole uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Selle ravimi kohta puuduvad piisavad kliinilised andmed kõrvaltoimete sageduse määramiseks.

Kõrvaltoimed varieeruvad olenevalt näidustusest, annusest ja kasutatud raviskeemist.

Kokkuleppeliselt tuuakse kõrvaltoimete esinemissagedust järgmiselt: väga sage: $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	Sekundaarne äge müeloidleukeemia ja müelodüsplastiline sündroom (vt lõik 4.4).
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Luuüdi supressioon, mis viib leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemiani.
	Harv	Hemolüütiline aneemia.
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus ¹ (vt lõik „Naha ja nahaaluskoehäired“).
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ja kopsufibroos (on teatatud ka surmast).
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus ² , oksendamine ² , kõhulahtisus, stomatiit suurte annuste korral.
	Harv	Stomatiit tavaliste annuste korral.
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Maksahäired alates maksatalitluse kõrvalekalduvatest näitajatest kuni kliiniliste ilminguteni, nagu hepatiit ja ikterus.
Naha ja nahaaluskoehäired	Väga sage	Alopeetsia suurte annuste korral.
	Sage	Alopeetsia tavaliste annuste korral.
	Harv	Makulopapulaarne lööve ja sügelus (vt lõik „Immuunsüsteemi häired“).
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Suurenenud urea tase veres ³
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Azoospermia, amenorröa.
Vaskulaarsed häired ⁴	Teadmata	Süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik

1. ALKERAN[®] i manustamise järgselt, eriti veenisisesel manustamisel, on aeg-ajalt esinenud allergilisi reaktsioone (urtikaaria, ödeem, nahalööbed ja anafülaktiline šokk). Selliste seisunditega on harvadel juhtudel kaasnenud südameseiskus.
2. Kõrvaltoimeid seedetraktile, nagu iiveldus ja oksendamine, on teatatud kuni 30% -l ALKERAN[®] i tavalisi suukaudseid annuseid saavate patsientide puhul.
3. Müeloomi ja neerukahjustusega patsientidel on melfalaanravi varastes etappides leitud ajutist märkimisväärset vere urea koguse suurenemist.
4. Kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on seotud melfalaani kasutamisega kombineeritult talidomiidi ja prednisooni või deksametasooniga ja vähesel määral melfalaani ja lenalidomiidiga ning prednisooniga. Need hõlmavad süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombembooliat (vt lõike 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja ilmingud

Akute üleannustamise põhisümptomid on seedetraktihäired, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Peamiselt avaldub toksiline toime luuüdi supressioonina, mille tagajärjel tekib leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia.

Ravi

Vajadusel tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid ning teha täisvere ja trombotsüütide ülekandeid, samuti kaaluda hospitaliseerimist, manustada infektsioonivastaseid aineid ja hematoloogilisi kasvufaktoreid.

Melfalaanil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise järgselt tuleb patsiendi verenäitajaid jälgida vähemalt 4 nädalat, kuni näha on taastumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ja imuunsust tõstvad ained, antineoplastilised ained, alküülivad ained, lämmastiksinepi analoogid, ATC-kood. L01AA03.

Toimemehhanism

Melfalaan on bifunktsionaalne alküüliv aine. Süsiniku moodustumine, mis saab võimalikuks kahe bis-diklooretüülgrupi alküülimisel läbi kovalentse sideme tekke DNA 7-nitrogeen-guaaniiniga, seob omavahel kaks DNA ahelat ning takistab raku replikatsiooni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatud melfalaani imendumine on individuaalselt suurel määral erinev nii ravimi plasmasse ilmumise kui maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja poolest. Melfalaani absoluutse biosaadavuse uuringutes oli keskmine absoluutne biosaadavus 56–85%. Müeloablatiivse raviga seotud imendumise varieeruvust aitab vältida veenisisene manustamine.

Uuringus, millesse oli kaasatud 18 patsienti, kellele manustati suu kaudu melfalaani annuses 0,2–0,25 mg/kg kehakaalu kohta, saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon (87–350 ng/ml) 0,5–2,0 tunni jooksul.

Melfalaani tablettide manustamisel kohe pärast sööki on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg pikem ning ravimi kontsentratsioonikõvera alune piirkond (AUC) väiksem (39–54%).

Jaotumine

Melfalaan läbib vähesel määral hematoentsefaalbarjääri. Mitmes uuringus on analüüsitud tserebrospinaalvedelikku ning ravimit ei ole leitud. Väikeseid kontsentratsioone (u 10% plasmast) täheldati ühekordse suure annuse uuringus lastel.

Eritumine

13 patsiendil, kellele manustati suukaudset melfalaani annuses 0,6 mg/kg kehakaalu kohta, oli plasma keskmine lõpliku eritumise poolväärtusaeg 90 ± 57 minutit ning 11% ravimist eritus uriiniga 24 tunni jooksul.

18 patsiendil, kellele manustati suukaudset melfalaani annuses 0,2–0,25 mg/kg kehakaalu kohta, oli keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg $1,12 \pm 0,15$ tundi.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral võib melfalaani kliirens aeglustuda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eakad patsiendid

Vanuse ja melfalaani kliirensi või melfalaani terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja vahel ei ole täheldatud korrelatsiooni (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutagenees

Melfalaan põhjustab loomadel mutatsioone.

Viljakuse uuringud

Hiirtel avaldas e intraperitoneaalselt manustatud 7,5 mg/kg melfalaan mõju viljakusele, mis on seostatav tsütotoksilisusega konkreetsetes meessuguraku staadiumites ja mis kutsus esile dominantse surmava mutatsiooni ning päriliku translokatsiooni tekke postmeiootilistes meessugurakkudes, eriti spermatiidides keskmisest kuni hilise staadiumini.

Melfalaani saanud emastel hiirtel uuriti paljunemisvõime muutusi. Emastele hiirtele annustati intraperitoneaalselt 7,5 mg/kg melfalaani ning nad paigutati ühte ruumi ravimata isase hiirega ja hoiti seal suurema osa nende viljakast east (minimaalselt 347 päeva pärast ravi). Pesakonna suurus esimese ravi järgse vahemiku ajal vähenes märkimisväärselt, sellele järgnes peaaegu täielik taastumine. Sealtalates ilmnes järk-järguline pesakonna suuruse vähenemine. Samaaegselt toimus ka paljunemiseas emaste hiirte proportsiooni langus, mida seostatakse esilekutsutud väikeste folliikulite arvukuse vähenemisega (vt lõiku 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Tableti kate

Hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool 400.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C – 8 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on merevaikkollasest klaasist purgis, mis on suletud lastekindla korgiga. Purgis on 25 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ALKERAN'i tablettide ohutu käsitsemine

ALKERAN'i tablette peab käsitlema sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega vastavalt kohalikult kehtivatele soovitudele ja nõuetele.

Kui tablett on terve ning puuduvad nähtavad tableti pealispinna kahjustused, on tableti käsitsemine ohutu.

ALKERAN'i tablette ei tohi poolitada.

Hävitamine

ALKERAN'i tablette tohib hävitada ainult vastavalt kohalikult kehtivatele tsütotoksiliste ravimite hävitamise nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

100795

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2022