

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ALKERAN, 50 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse pulber sisaldab 50 mg melfalaani (melfalaanvesinikkloriidina).
INN. *Melphalanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal lahust 2,31 mmol (53,24 mg) naatriumi, 0,52 ml (416 mg) etanooli ja 6,0 ml (6048 mg) propüleenglükooli (E1520).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Süstelahuse pulber on valge või valkjas tahke aine. Lahusti on selge, värvusetu lahus, praktiliselt ilma aineosakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Müeloom.
- Kaugelearenenud munasarjakartsinoom.
- Lapseea kaugelarenenud neuroblastoom.
- Lokaalne pahaloomuline melanoom või pehmekoe sarkoom jäseme piirkonnas (regionaalne arterisisene perfusioon).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ALKERAN'i tohib ordineerida ja manustada keemiaravialase väljaõppe saanud isik. ALKERAN'i luuüdi pärssiva toime tõttu on vajalik regulaarne vereanalüüside tegemine, vajaduse korral tuleb ALKERAN'i annust korrigeerida.

Melfalaani manustamist kombineerituna lenalidomiidi ja prednisooniga või talidomiidi ja prednisooni või deksametasooniga on seostatud suurenenud venoosse trombemboolia riskiga. Tromboprofülaktilikat 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 taasalustada. Patsiendil tuleb melfalaanravi ajal jätkata antikoagulantraviga.

Annustamine

Süstimine

Välja arvatud juhtudel, kus on näidustatud regionaalne arteriaalne perfusioon, tuleb ALKERAN'i manustada vaid intravenoosselt.

Intravenoossel manustamisel on soovitatav süstida ALKERAN tamponitud süsteava kaudu aeglaselt kiiresti tilkuvasse infusioonilahusesse.

Kui otsene süstimine kiiresti tilkuvasse infusioonilahusesse pole sobilik, võib ALKERAN'i manustada infusioonikotti lahustatuna.

ALKERAN ei sobi kasutamiseks dekstroosi sisaldavate infusioonilahustega ja soovitatav on kasutada ainult naatriumkloriidi intravenoosset infusioonilahust mahuprotsendiga 0,9.

Infusioonilahuses edasisel lahustamisel väheneb ALKERAN'i stabiilsus ja koos temperatuuri tõusuga suureneb kiiresti lagunemise määr. Kui manustamine toimub toatemperatuuril (ligikaudu 25 °C), ei tohi aeg alates süstelahuse ettevalmistamisest kuni infusioonini ületada 1,5 tundi.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud või lahjendatud lahustes on näha hägusust või sadet, tuleb preparaat ära visata.

ALKERAN'ist tingitud võimaliku verevalumi vältimiseks tuleb olla ettevaatlik ja kehva perifeerse juurdepääsu korral veenile tuleb kaaluda tsentraalveeni kasutamist.

ALKERAN'i suure annuse manustamisel hematopoeetilise tüviraku siirdamisega või ilma selleta on soovitatav infuseerida tsentraalveeni kaudu.

Regionaalsel arteriaalsel perfusioonil tuleb üksikasjalikku metodoloogiat vaadata teaduskirjandusest.

Müeloomtõbi

ALKERAN'i süstelahust kasutatakse üksi või kombineerituna teiste tsütotoksiliste preparaatidega. Manustatakse 8...30 mg/m² kehapinna kohta 2...6-nädalaste intervallidega. Samaaegselt võib manustada prednisolooni. Täpset teavet raviprotokollide kohta tuleb vaadata teaduskirjandusest.

ALKERAN'i kasutamisel monoterapiana on tavaliseks annuseks 0,4 mg/kg kehakaalu kohta (16 mg/m² kehapinna kohta), mida korratakse sobivate intervallide järel (nt iga 4 nädala järel), eeldusel, et selle perioodi jooksul on perifeerse vere näitajad taastunud.

Suurte annuste vajalikkuse korral kasutatakse veenisiseselt 100...200 mg/m² kehapinna kohta (ligikaudu 2,5...5 mg/kg) ühekordselt. Kui kasutatav annus on suurem kui 140 mg/m² kehapinna kohta, on vajalik ka luuüdi siirdamine. Süstelahuse suurte annustega on müeloomtõve puhul saadud kuni 50% täielikku remissiooni.

Neerupuudulikkuse korral vähendatakse annust 50%. Raske luuüdi supressiooni riski tõttu tohivad ALKERAN'i suurtes annustes manustada ainult erispetsialistid spetsiaalsetes keskustes.

Munasarja kaugelearenenud adenokartsinoom

Monoterapiana on ALKERAN'i süstelahuse tavaline annus 1 mg/kg kehakaalu kohta (40 mg/m² kehapinna kohta) manustatuna 4-nädalaste intervallidega. Teiste tsütotoksiliste ravimitega kombineeritult on melfalaani annus 0,3...0,4 mg/kg (12...16 mg/m² kehapinna kohta), 4- kuni 6-nädalaste intervallidega manustatuna.

Pahaloomuline melanoom

Pahaloomulise melanoomi varases ravis ALKERAN'iga on lisaks kirurgilisele ravile kasutatud ka hüpertermilist regionaalset perfusiooni; kaugelearenenud lokaalse melanoomi puhul on ALKERAN'i

kasutatud palliatiivse ravimeetodina. Üksikasjalikku perfusioonitehnikat ja annuseid tuleb vaadata teaduskirjandusest.

Pehmekoe sarkoom

Hüpertermilist regionaalset perfusiooni ALKERAN'iga on kasutatud lokaalse pehmekoe sarkoomi kõikide staadiumide ravis, tavaliselt kombineeritult kirurgiliste ravimeetoditega. ALKERAN'i on kasutatud ka koos aktinomütsiin D-ga ning täpseid annustamisrežiime tuleb vaadata teaduskirjandusest.

Lapseea kaugelearenenud neuroblastoom

Kasutatud on 100–240 mg/m² kehapinna kohta koos järgneva autoloogse luuüdi siirdamisega. Mõnikord on annus jagatud 3 järjestikusele päevale. ALKERAN'i on kasutatud kas üksi või kombineeritult kiiritusravi või teiste tsütotoksiliste ravimitega.

Lapsed

ALKERAN'i standardannuste kasutamine lastel on näidustatud vaid väga harvadel juhtudel. Seetõttu ei ole saadaval informatsioon ALKERAN'i raviannuste kohta lastel. ALKERAN'i süstelahuse suuri annuseid koos hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega on kasutatud lapseea neuroblastoomi raviks. Sellisel juhul arvutatakse ALKERAN'i annus lapsele kehapindala järgi.

Eakad patsiendid

Erijuhiseid annustamise kohta sellele vanusegrupile ei ole. Melfalaani kasutamise kogemus eakatel on piiratud. Suuri annuseid on siiski harva kasutatud; enne ALKERAN'i suurte annuste kasutamist eakatel patsientidel tuleb arvesse võtta patsiendi üldist tervislikku seisundit. Intravenoosse melfalaani farmakokineetika ei ole näidanud korrelatsiooni vanuse ja melfalaani kliirensi või melfalaani terminaalsete eliminatsiooni poolväärtusaja vahel. Vähesed olemasolevad andmed ei toeta annuse kohandamist vanuse järgi; annuse korrigeerimine peaks põhinema eaka patsiendi üldseisundil ja luuüdi supressiooni raskusel.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse korral võib ALKERAN'i kliirens erineval määral väheneda. Soovitav on esimese annusena kasutada väiksemat annust: ALKERAN'i tavalise annuse (8–40 mg/m² kehapinna kohta) asemel manustada mõõduka või raske neerupuudulikkusega haigele 50% tavaannusest ning edasi annust korrigeerida vastavalt haige verenäitajatele. ALKERAN'i suuri annuseid (100–240 mg/m² kehapinna kohta) ei soovitata raske neerupuudulikkusega haigele (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min). Kreatiniini kliirensi korral 30–50 ml/min on soovitatav annust 50% võrra vähendada. Oluline on säilitada adekvaatne hüdratatsioon ning diurees. Koos hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega on melfalaani suuri annuseid edukalt kasutatud isegi dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel. Üksikasju tuleb vaadata asjakohasest teaduskirjandusest.

Manustamisviis

Süstimine/infusioon

Enne manustamist ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab ravim olema selge lahus, vt lõik 6.6. ALKERAN'i süstelahus on selge, kerge ja ilma nähtavate osakesteta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Imetamine.

4.4 Erihoiatused 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.

ALKERAN'i süstelahus võib põhjustada lokaalset kudede kahjustust juhul, kui ravim satub veresoonte ümbrusesse. Seetõttu ei tohi ravimit manustada otsese süstena perifeersesse veeni. ALKERAN'i süstelahust on soovitatav manustada aeglaselt kiiresti tilkuva intravenoosse infusioonisüsteemi tamponeeritud süsteava või tsentraalveenikanüüli süsteemi kaudu.

Põhjusel, et ALKERAN'i süstelahuse suurte annuste manustamisega kaasneb mitmeid ohte ning sümptomaatilise toetusravi vajadus, on ravimi manustamine lubatud vaid kvalifitseeritud meditsiinipersonali juhendamisel kõrgema etapi ravisüsteemis, kus on kättesaadavad vajalikud abivahendid.

ALKERAN'i süstelahuse suuri annuseid saavate patsientide puhul peaks kaaluma profülaktilise infektsioonivastaste ainete kuuri tegemist ning vajadusel kandma üle verekomponente.

Enne suures annuses ALKERAN'i süstelahuse manustamist peab veenduma, et patsiendil ei esineks eluliste organite funktsioonihäired. ALKERAN'i süstelahust ei tohi manustada patsientidele ilma hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamiseta suuremates annustes kui 140 mg/m².

ALKERAN võib ekstravasatsiooni korral põhjustada lokaalseid kahjustusi, mistõttu ei tohi seda manustada otse perifeersesse veeni süstides. Soovitatav on ALKERAN'i aeglaselt manustada kiiresse intravenoossesse infusiooni tamponitud süsteava kaudu või tsentraalveeni kaudu.

Jälgimine

Kuna ALKERAN on tõhus müelosupressiivne ravim, tuleb suurt tähelepanu pöörata verenäitajate jälgimisele, et vältida liigse müelosupressiooni võimalikkust ja pöördumatu luuüdi aplaasia riski. Verenäitajad võivad ravi peatamise järel jätkuvalt langeda, mistõttu tuleb leukotsüütide või trombotsüütide arvu tavatult suure languse märkamisel ravi ajutiselt katkestada. Luuüdi toksilisuse suurenemise tõttu tuleb ALKERAN'i kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes saavad kiiritusravi või keemiaravi.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel võib ALKERAN'i kliirens olla langenud. Samuti võib nimetatud patsientidel esineda ureemilist luuüdi supressiooni. Sellisel juhul võib osutada vajalikuks langetada ravimi annust ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Mutageensus

ALKERAN põhjustab loomadel mutatsioone. 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, munasarjavähk.

Munasarjavähiga patsientide võrdlemisel esines ägedat leukeemiat märkimisväärselt sagedamini nendel patsientidel, kes said ravi alküülivate ainete (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 prednisoniga, 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 inhibeerivad ainult progesterooni sisaldavad tabletid, näiteks *desogestrel*, barjäärimeetodid, jne). Venoosse trombemboolia risk säilib 4–6 nädalat pärast kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide manustamise lõpetamist.

Natrium

Ravim sisaldab 53,24 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Etanool

Ravim sisaldab 416 mg alkoholi (etanool) ühes viaalis, mis vastab 41,6 mg/ml (4% w/v) manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Alkoholi sisaldus selle ravimi ühes viaalis on väiksem kui 11 ml-s õlles või 5 ml-s veinis.

Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Propüleenglükool

Alkoholi dehüdrogenaasi mis tahes substraadi (nt etanool) koosmanustamine võib alla 5-aastastel lastel põhjustada kõrvaltoimeid.

Kuigi loom- ega inimuuringutes ei ole propüleenglükoolil näidatud toksilist toimet reproduktiivsusele ega arengule, võib see mõjutada loodet ning seda on leitud rinnapiimast. Seetõttu peab propüleenglükooli manustamist rasedatele või imetavatele patsientidele kaaluma juhupõhiselt. Neeru- või maksafunktsiooni häirega patsiente tuleb kliiniliselt jälgida, sest teatatud on erinevatest propüleenglükooliga seotud kõrvaltoimetest, nt neerukahjustus (äge tubulaarne nekroos), äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiinidega vaksineerida

Immuunpuudulikkusega patsiente ei soovitata elusvaktsiinidega vaksineerida (vt lõik 4.2).

Nalidiksiinhappega

Lastele manustatud suures annuses melfalaan koos nalidikshappega 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

Siirdatud luudiga patsientidel, kes said suures annuses melfalaani veenisiseselt ning seejärel tsüklosporiini äratõukereaktsiooni vältimiseks, tekkis neerupuudulikkus.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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.

Reeglina ALKERAN'i rasedale patsiendile, eriti raseduse esimesel trimestril, ei ordineerita. Ravimi manustamine raseduse ajal on mõeldav ainult juhul, kui loodetav kasu emale kaalub üle võimaliku ohu lootele.

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 ALKERAN põhjustada meespatsientidel ajutist või pöördumatut steriilsust. Melfalaani-ravi saavatel 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 sõltuvalt annusest ja kasutatud raviskeemist.

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

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (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, aneemia ja trombotsütopeeniani.
	Harv	Hemolüütiline aneemia.
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus ¹ (vt lõik „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”).
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus ja kopsufibroos (on teatatud ka surmast).
Seedetrakti häired	Väga sage	Suurte annuste korral ² : iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit.
	Harv	Stomatiit tavaliste annuste korral.

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Maksahäired alates maksatalitluse kõrvalekalduvatest näitajatest kuni kliiniliste ilminguteni, nagu hepatiit ja ikterus; venooklusiivne haigus suurte annustega ravi järel.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia suurte annuste korral.
	Sage	Alopeetsia tavaliste annuste korral.
	Harv	Makulopapulaarne lööve ja sügelus (vt lõik „Immuunsüsteemi häired“).
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused ³	Väga sage	Lihastroofia, lihasfibroos, lihasvalu, suurenenud kreatiini fosfokinaasi tase veres.
	Sage	Sääre lihaste survesündroom.
	Teadmata	Lihaskreos, rabdomüolüüs.
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Suurenenud urea tase veres ⁴
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Azoospermia, amenorröa.
Vaskulaarsed häired ⁵	Teadmata	Süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Subjektiivne ja mööduv: kuumatunne ja/või paresteesia manustamiskoha piirkonnas, pürektsia.

1. Melfalaani algse või korduva manustamise järgselt, eriti veenisisesel manustamisel, on aeg-ajalt esinenud allergilisi reaktsioone (urtikaaria, ödem, nahalööbed ja anafülaktiline šokk). Selliste seisunditega on harvadel juhtudel kaasnenum südameseiskus.
2. Kõhulahtisus, oksendamine ja stomatiit muutub melfalaani suuri intravenoosseid annuseid saavatel patsientidel annust limiteerivaks kõrvaltoimeks seoses hemopoetilise tüviraku siirdamisega. Eelravi tsüklofosfamiidiga on näidanud melfalaani suurtest annustest põhjustatud gastrointestinaalse kahjustuse raskusastme vähenemist. Üksikasju tuleb vaadata teaduskirjandusest.
3. Ainult melfalaani infusiooni korral pärast regionaalse perfusiooni teostamist jäsemes.
4. Müeloomi ja neerukahjustusega patsientidel on melfalaanravi varastes etappides leitud ajutist märkimisväärset vere urea koguse suurenemist.
5. 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

Sümtomid ja ilmingud

ALKERAN'i akuutse veenisese üleannustamise korral tekib kiiresti iiveldus ja oksendamine. Kahjustuda võib ka seedetrakti limaskest ning teatatud on (mõnikord verisest) kõhulahtisusest. Toksiiline toime avaldub peamiselt luuüdikahjustusena, mille tagajärjel tekib leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia.

Ravi

Ravi üleannustamise korral on sümptomaatiline. Vajadusel tuleb teha täisvere ja trombotsüütide ülekandeid, kaaluda hospitaliseerimist, manustada infektsioonivastaseid aineid ja hematoloogilisi kasvufaktoreid.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, alküülivad ained, lämmastikipriidi analoogid, ATC-kood: L01AA03.

Toimemehhanism

Melfalaan on bifunktsionaalne alküüliv aine. Süsiniku vahesaaduse tekkimine mõlemast bis-diklooretüülrühmast võimaldab alküülimist kovalentse sideme moodustumise kaudu DNA 7-lämmastikguaniiniga, seondades omavahel 2 DNA ahelat ning takistades seega raku replikatsiooni.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse melfalaani imendumine on muutuv nii seoses plasma esmakordse ilmumisega plasmas kui ka plasma tippkontsentratsiooniga.

Melfalaani absoluutse biosaadavuse uuringutes jäi absoluutne biosaadavus vahemikku 56...85%. Müeloablatiivse raviga seotud imendumise muutlikkuse vältimiseks võib kasutada intravenooset manustamist.

Jaotumine

Melfalaani seonduvus plasmavalkudega on mõõdukas (69...78%). On tõestatud, et seonduvus valkudega on lineaarne tavaliste annuste kasutamisel saavutatavate plasmakontsentratsioonide vahemikus, kuid võib muutuda kontsentratsioonist sõltuvaks kontsentratsioonide puhul, mida täheldatakse suurte annuste kasutamisel. Ravim seondub peamiselt albumiiniga (55...60%) ning 20% ulatuses α 1-happelise glükoproteiiniga. Lisaks on melfalaani seonduvuse uuringutes ilmnunud pöördumatu komponendi esinemine, mis on tingitud alküülimisreaktsioonist plasmavalkudega.

Pärast annuste 5...23 mg/m² kehapinna kohta (ligikaudu 0,1...0,6 mg/kg kehakaalu kohta) 2-minutilist infusiooni 10 munasarjavähi või müeloomtõvega patsiendile oli keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis ja tsentraalses loožis vastavalt 29,1±13,6 liitrit ja 12,2±6,5 liitrit.

Pärast 70...200 mg/m² kehapinna kohta annuste 2...20 min kestnud infusiooni 28-le erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendile oli keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis ja tsentraalses loožis vastavalt 40,2±18,3 liitrit ja 18,2±11,7 liitrit.

Pärast hüpertermilist (39 °C) regionaalset (alajäseme) perfusiooni melfalaaniga annuses 1,75 mg/kg kehakaalu kohta 11-le kaugelearenenud maliigse melanoomiga patsiendile oli keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis ja tsentraalses loožis vastavalt 2,87±0,8 liitrit ja 1,01±0,28 liitrit.

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

Biotransformatsioon

In vivo ja *in vitro* uuringute andmed viitavad, et ravimi inimeses poolestusaja peamine tegur on pigem iseeneslik lagunemine kui ensümaatilise metabolism.

Eritumine

13 patsiendile oraalset melfalaani manustamisel 0,6 mg/kg kehakaalu kohta oli plasma keskmine termilise eritumise poolestusaeg 90±57 min ning 24 tunni järel oli uriinis 11% taastatavat ravimit.

8 patsiendile intravenoosel melfalaani manustamisel 0,5–0,6 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse boolusannusena olid ravimi esmane ja lõplik poolväärtusaeg vastavalt 7,7±3,3 minutit ja 108±20,8 minutit. Melfalaani süstimise järel tuvastati patsientide plasmas metaboliitide monohüdroksümelfalaan ja dihüdroksümelfalaan, mille maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus vastavalt ligikaudu 60 ja 105 minuti möödudes.

Melfalaani lisamisel patsiendi seerumile *in vitro* (37 °C) oli ravimi poolväärtusaeg 126±6 minutit, mistõttu arvatakse, et poolväärtusaja määrab ära iseeneslik lagunemine organismis, mitte ensümaatilise metaboliseerumine.

10-le munasarjavähi või müeloomtõve haigetele 5...23 mg/m² kehapiinna kohta (ligikaudu 0,1...0,6 mg/kg kehakaalu kohta) manustatud melfalaani 2-minutilise infusiooni järgselt olid ravimi esmane ja lõplik poolväärtusaeg vastavalt 8,1±6,6 minutit ja 76,9±40,7 minutit. Keskmise kliirens oli 342,7±96,8 ml/min.

15 lapsel ja 11 täiskasvanul, kellele manustati suures annuses intravenooset melfalaani (140 mg/m² kehapiinna kohta) koos forsseeritud diureesiga, olid keskmine esmane ja terminaalne poolväärtusaeg vastavalt 6,5±3,6 minutit ja 41,4±16,5 minutit. Keskmise esmane ja terminaalne poolväärtusaeg olid vastavalt 8,8±6,6 minutit ja 73,1±45,9 minutit 28-l erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendil, kellele manustati 70...200 mg/m² kehapiinna kohta 2...20 minutit kestnud infusiooni teel. Keskmise kliirens oli 564,6±159,1 ml/min.

Pärast hüpertermilist (39 °C) regionaalset (alajäseme) perfusiooni melfalaaniga annuses 1,75 mg/kg kehakaalu kohta olid esmane ja terminaalne poolväärtusaeg vastavalt 3,6±1,5 minutit ja 46,5±17,2 minutit, mis registreeriti 11 kaugelearenenud maliigse melanoomiga patsiendil. Keskmise kliirens oli 55,0±9,4 ml/min.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

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

Eakad patsiendid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutagenees

Melfalaan põhjustab loomadel mutatsioone. Inimestel, keda on ravitud melfalaaniga, on leitud kromosoomaberratsioone. Melfalaan omab sarnaselt teistele alküülivatele aintele leukeemiat põhjustavat toimet. Melfalaani pikaajalisel kasutamisel selliste haiguste ravis nagu amüloidoos, maliigne melanoom, müeloomtõbi, makroglobulineemia, munasarjavähk, on tekkinud äge leukeemia. Melfalaani kasutamisel peab oodatav raviefekt üles kaaluma võimaliku leukeemia riski.

Valikuse uuringud

Hiirtel avaldas e intraperitoneaalselt manustatud 7,5 mg/kg melfalaan mõju viljakusele, mis on seostatav tsütotoksilisusega konkreetses 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 ravijärgse 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

Pulber: soolhape, povidoon K12.

Lahusti: naatriumtsitraat, propüleenglükool, etanool 96%, süstevesi.

6.2 Sobimatus

ALKERAN'i intravenoosse süstelahuse peab valmistama 0,9% NaCl lahusega (vt lõik 6.6).

ALKERAN'i süstelahust ei tohi valmistada glükoosi sisaldava lahustiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Lahjendatud lahuse säilitamine

Mitte hoida külmkapis.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 1 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahuse pulber, 50 mg läbipaistvast klaasist viaalis, 1 tk pakendis.

Lahusti 10 ml läbipaistvas klaasampullis, 1 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ohutu käsitlemine

ALKERAN'i süstelahuse valmistamisel tuleb hoolikalt järgida tsütotoksiliste ravimite käsitlemise eeskirju.

Süstelahust võib valmistada tsütotoksiliste ravimite käsitlemise alal spetsiaalse väljaõppe saanud isik.

ALKERAN tuleb kasutamiseks ette valmistada aseptilises ravimiseadmes, mis on varustatud sobiva vertikaalse laminaarse voolu kapiga. Kui sellist seadet ei saa kasutada, võib kasutada spetsiaalselt kujundatud palati või kliiniku kõrvalruumi.

Valmistaja peab kandma kaitseriietust, mille hulka kuuluvad: ühekordsed lateksist või polüvinüülkloriidist kindad (kummikindad ei sobi), kvaliteetne kirurgiline näomask, kaitseprillid, mis tuleb pärast hoolikalt veega loputada, ja ühekordne põll. Aseptilises seadmes võib olla vajalik muu sobiv rõivas. Ravimi sattumisel mõnele esemele peab sobivat kaitserõivast kandev isik selle kohe ära pühkima ühekordselt kasutatava rätiga (mis tuleb pärast kasutamist panna ohtlike jäätmete kotti ja lõppkaideldale asjakohase kohaliku määruse järgi) ning pesema pinna rohke veega. Kui ravim satub nahale, tuleb piirkond pesta seebiga ja loputada rohke külma veega. Ravimi sattumisel silma tuleb silma loputada suure hulga füsioloogilise NaCl-lahusega, selle puudumisel puhta veega ning pöörduda koheselt silmaarsti poole. Sellistel juhtudel võib olla mõistlik otsida meditsiinilist abi.

ALKERAN'i süstelahuse manustamisel peab patsiendi nahka, silmi ja limaskesti kaitsma ravimi sattumise eest neile piirkondadele. Patsiendi keha, riided ja voodi tuleb katta kahekihilise linaga, mille alumine kiht on vettpidav ja ülemine vettimav. Järelejäänud ravim kuulub hävitamisele, samuti kasutatud nõelad ja süstlad.

Süstelahuse valmistamine

Süstelahus tuleb valmistada TOATEMPERATUURIL, muutes külmkuivatatud pulbri manustamiskõlblikuks kaasasoleva lahustiga. Kui lahustit kasutatakse külmana, ei pruugi Alkeran FD pulber korralikult lahustuda ja lahusesse võib jääda lahustumata osakesi.

10 ml lahustit tuleb lisada kiiresti ja korraga viaali, mis sisaldab külmkuivatatud pulbrit, ning viaali tuleb kohe tugevasti raputada (vähemalt 50 sekundit), kuni saavutatud on selge valmislahus ilma nähtavate osakesteta. Iga viaal tuleb sel viisil eraldi manustamiskõlblikuks muuta. Lahusti aeglane lisamine ja raputamisega viivitamine võib põhjustada lahustumate osakeste moodustumist. Samuti tuleb tähele panna, et raputamisel tekib rohkesti väga väikeseid õhumulle. Need mullid võivad püsima jääda ja nende lagunemiseni võib kuluda veel 2 kuni 3 minutit, kuna saadud lahus on üsna viskoosne. Seetõttu võib lahuse selguse hindamine olla keeruline.

Saadud lahuses on melfalaani kontsentratsioon ekvivalentsest 5 mg/ml ning pH u 6,5. Melfalaani süstelahuse stabiilsus on piiratud, mistõttu tuleb see valmistada vahetult enne manustamist. Ühe tunni jooksul kasutamata lahuse jäägid tuleb ära visata. Manustamiskõlblikku lahust ei tohi külmutada, kuna see põhjustab sademe teket.

Kasutusjuhised

ALKERAN'i kasutatakse veenisiseselt, v.a juhtudel, kui on näidustatud arterisisene regionaalne perfusioon. Veenisiseseks manustamiseks võib ALKERAN'i tamponitud süsteava kaudu aeglaselt süstida tilkuvasse infusioonilahusesse. Kui kiiresti tilkuvasse infusioonilahusesse süstimine ei ole võimalik, võib ravimit lahjendada infusioonikotis. ALKERAN on kokkusobimatu lahustega, mis sisaldavad dekstroosi ja seetõttu on soovitatav kasutada AINULT naatriumkloriidi intravenooset infusiooni mahuprotsendiga 0,9. Edasisel lahjendamisel infusioonilahuses väheneb ALKERAN'i stabiilsus oluliselt ning temperatuuri kõrgenedes kiireneb preparaadi iseeneslik lagunemine. Kui manustamine toimub toatemperatuuril (u 25 °C), ei tohi aeg alates süstelahuse ettevalmistamisest kuni infusioonini ületada 1,5 tundi. Nähtava sademe või hägususe tekkimisel valmislahusesse või infusioonilahusesse, tuleb lahus minema visata.

Veenist mööda süstimist tuleb vältida, kuna selle tagajärjel võib tekkida koekahjustus. Suure annuse manustamise korral on soovitatav kasutada tsentraalset veeni. Arterisisese regionaalse perfusiooni läbiviimiseks tuleb eelnevalt tutvuda vastava meetodikaga.

Hävitamine

ALKERAN'i süstelahus ja ravimi manustamiseks kasutatud vahendid tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Juhiste mittejärgimise korral tuleb lahus ära visata mürgiste kemikaalide puhul sobival viisil, näiteks kõrgel temperatuuril tuhastamine või sügavale matmine.

Teravad esemed, nagu nõelad, süstlad, manustamiskomplektid ja ampullid, tuleb visata jäika konteinerisse, mis on märgistatud sobiva hoiatussildiga. Lõppkäitlevad isikud peavad järgima ettevaatusabinõusid ja materjal tuleb hävitada tuhastamise teel, kui see on võimalik. Kogu lõppkäitus peab toimuma vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

320700

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.08.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2023