

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alkeran, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 2 mg melfalanu (*Melphalanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z napisem „GX EH3” po jednej stronie oraz „A” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alkeran wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na hamujący wpływ produktu leczniczego Alkeran na czynność szpiku kostnego, podczas leczenia należy często kontrolować parametry morfologii krwi i w razie konieczności modyfikować dawkowanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem lub w skojarzeniu z talidomidem i prednizonem lub deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Profilaktykę przeciwzakrzepową należy stosować co najmniej przez pierwsze 5 miesięcy stosowania omawianego produktu leczniczego, szczególnie u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję o podjęciu środków zapobiegawczych w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu starannej oceny występujących u danego pacjenta czynników ryzyka (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, należy odstawić omawiany produkt leczniczy i włączyć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta w wyniku zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego i zakończeniu leczenia ewentualnych powikłań stwierdzonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, wówczas — w zależności do wyniku oceny stosunku korzyści i ryzyka — podawanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem bądź talidomidem i prednizonem lub deksametazonem może zostać wznowione w pierwotnej dawce. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe podczas kursu leczenia melfalanem.

Dawkowanie

Dorośli

Szpiczak mnogi

Z powodu stosowania wielu schematów leczenia, w celu uzyskania szczegółowej informacji należy korzystać z danych znajdujących się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Podawanie produktu leczniczego Alkeran w skojarzeniu z prednizonem może być skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie produktu leczniczego Alkeran. Terapię obydwoma produktami leczniczymi prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania produktu leczniczego Alkeran to 0,15 mg/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni, powtarzany co sześć tygodni. Podawanie leku dłużej niż rok pacjentom reagującym na leczenie nie dawało lepszych wyników terapeutycznych.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Alkeran, podawany w konwencjonalnym zakresie dawkowania, jest bardzo rzadko wskazany w leczeniu dzieci. Nie istnieje zatem możliwość podania szczegółowych wytycznych co do dawkowania produktu leczniczego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pomimo, że Alkeran często podaje się osobom w podeszłym wieku, stosując konwencjonalne dawkowanie, nie ma specyficznych danych dotyczących podawania produktu leczniczego tym pacjentom.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens melfalanu, pomimo że jest zróżnicowany, może być zmniejszony przy zaburzeniach czynności nerek (patrz punkt 4.4). Dostępne dane farmakokinetyczne nie dają podstaw do bezwzględnego zmniejszenia dawki produktu leczniczego Alkeran u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy jednak rozważyć podawanie zmniejszonej dawki początkowej do czasu określenia tolerancji na produkt leczniczy.

Sposób podawania

Wchłanianie produktu leczniczego Alkeran po podaniu doustnym jest zróżnicowane. Osiągnięcie potencjalnie terapeutycznego stężenia produktu leczniczego w osoczu może wymagać ostrożnego zwiększania dawki, aż do wystąpienia objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alkeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju produktów leczniczych.

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje może potencjalnie spowodować infekcję u pacjenta z w immunosupresji. Dlatego też nie zaleca się stosowania u tych pacjentów szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Alkeran
(patrz punkt 6.6)

Monitorowanie

Ponieważ Alkeran jest związkiem wywierającym silny hamujący wpływ na czynność szpiku kostnego, należy prowadzić ścisłą kontrolę parametrów morfologii krwi, aby uniknąć wystąpienia nadmiernej mielosupresji i ryzyka powstania nieodwracalnej aplazji szpiku.

Liczba krwinek może zmniejszać się jeszcze po zaprzestaniu leczenia, dlatego po wystąpieniu pierwszych objawów nadmiernego zmniejszenia się liczby leukocytów lub płytek krwi leczenie należy okresowo przerywać.

Produkt leczniczy Alkeran należy ostrożnie podawać pacjentom poddanym w ostatnim okresie radioterapii lub chemioterapii, gdyż może ujawnić się nasilony toksyczny wpływ produktu leczniczego na szpik kostny.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens melfalanu może być zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których wystąpić może także zahamowanie czynności szpiku kostnego, spowodowane mocznicą. Niezbędne może być w związku z tym zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2), a pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją.

Stosowanie dużych dawek melfalanu może powodować ostre uszkodzenie nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek i czynnikami ryzyka pogorszenia czynności nerek (np. jednoczesne stosowanie produktów leczniczych nefrotoksycznych, amyloidoza itp.).

Mutagenność

Melfalan jest związkiem mutagennym w przypadku zwierząt. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy stwierdzano występowanie aberracji chromosomalnych.

Rakotwórczość (Drugi pierwotny nowotwór złośliwy)

Ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia, AML) i zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes, MDS)

Donoszono, że melfalan, podobnie jak inne związki alkilujące, może wywoływać białaczkę, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku po długotrwałej terapii skojarzonej i radioterapii. Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej białaczki po stosowaniu leczenia melfalanem takich chorób jak: skrobiawica, czerniak złośliwy, makroglobulinemia, zespół zimnych aglutynin oraz rak jajnika. Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika otrzymujących związki alkilujące, z grupą, która ich nie otrzymywała, wykazało, że stosowanie związków alkilujących, w tym melfalanu, znamienne zwiększa częstość występowania ostrej białaczki.

Przed rozpoczęciem leczenia omawianym produktem leczniczym należy rozważyć ryzyko działania leukemogennego (AML i MDS) w kontekście potencjalnych korzyści leczniczych, szczególnie jeśli rozważa się zastosowanie melfalanu w skojarzeniu z talidomidem lub lenalidomidem i prednizonem, bowiem te kombinacje — jak wykazano — zwiększają ryzyko działania leukemogennego. Przed rozpoczęciem, w trakcie oraz po zakończeniu leczenia omawianym produktem leczniczym lekarz musi zatem regularnie badać pacjenta zgodnie z typową procedurą, aby móc odpowiednio wcześniej wykryć nowotwór i wdrożyć stosowne postępowanie lecznicze.

Nowotwory lite

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem leków alkilujących a rozwojem drugich pierwotnych nowotworów złośliwych. W szczególności, stosowanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem oraz, w mniejszym stopniu, z talidomidem i prednizonem było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju drugich pierwotnych nowotworów złośliwych u osób w podeszłym wieku z niedawno rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym.

Przed rozpoczęciem podawania melfalanu należy wziąć pod uwagę charakterystykę pacjenta (np. wiek, pochodzenie etniczne), główne wskazanie do stosowania, stosowane rodzaje leczenia onkologicznego (np. radioterapia, transplantacja), a także środowiskowe czynniki ryzyka (np. palenie tytoniu).

Antykoncepcja

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u pacjentek poddawanych leczeniu melfalanem w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem lub w skojarzeniu z talidomidem i prednizonem lub deksametazonem stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane. Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożoną antykoncepcję doustną

powinna wówczas przejść na stosowanie innej skutecznej i niezawodnej metody antykoncepcji. Zwiększone ryzyko rozwoju żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się jeszcze przez 4 do 6 tygodni po odstawieniu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Pacjentki powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Pacjenci płci męskiej powinni stosować skuteczne i niezawodne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez trzy miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Płodność

Mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia melfalanem (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

U pacjentów w immunosupresji nie jest zalecane szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

Kwas nalidyksowy

Kwas nalidyksowy stosowany razem z dużymi dożylnymi dawkami melfalanu u dzieci i młodzieży może spowodować śmierć z powodu krwotocznego zapalenia jelit.

Busulfan

U dzieci i młodzieży leczonej schematem skojarzonym obejmującym busulfan i melfalan odnotowano, że podawanie melfalanu wcześniej niż po upływie 24 godzin od podania doustnego ostatniej dawki busulfanu może wpływać na wystąpienie objawów toksyczności.

Cyklosporyna

U pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którym podawano dożylnie duże dawki melfalanu i którzy następnie otrzymywali cyklosporynę, aby zapobiec chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi, obserwowano zaburzenia czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykontracepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjentki powinny stosować skuteczne i niezawodne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po zakończeniu leczenia.

Pacjenci płci męskiej powinni stosować skuteczne i niezawodne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Ostateczną decyzję dotyczącą dodatkowego okresu, przez który należy stosować antykoncepcję, powinien podjąć lekarz i (lub) pacjent (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Należy unikać, gdy tylko jest to możliwe, podawania melfalanu kobietom w ciąży, szczególnie w czasie pierwszego trymestru ciąży. W każdym przypadku trzeba rozważyć stosunek potencjalnego zagrożenia płodu do spodziewanego efektu terapeutycznego u matki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić używanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych w przypadku stosowania produktu leczniczego Alkeran przez któregokolwiek z partnerów.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Alkeran (patrz punkt 4.3).

Płodność

Alkeran hamuje czynność jajników u kobiet przed okresem menopauzy, co przejawia się brakiem miesiączki u znacznej liczby tych pacjentek.

Badania na zwierzętach wykazały, że melfalan może mieć działanie niepożądane na spermatogenezę (patrz punkt 5.3). Dlatego też możliwe jest, że melfalan może powodować przemijającą lub trwałą niepłodność u mężczyzn. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej przechowania nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia melfalanem (patrz punkt 4.4).

Teratogenność

Nie prowadzono badań nad teratogennym działaniem produktu leczniczego Alkeran. Wobec stwierdzonych właściwości mutagennych oraz podobieństwa strukturalnego do znanych związków teratogennych, istnieje możliwość wywoływania przez melfalan wad wrodzonych u potomstwa pacjentów otrzymujących Alkeran.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy

4.8 Działania niepożądane

Nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od wskazania terapeutycznego, dawki produktu leczniczego oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do leukopenii, małopłytkowości i niedokrwistości
	Rzadko	niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	nadwrażliwość ¹ (patrz <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc i zwłóknienie płuc (w tym przypadki prowadzące do zgonu)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności ² , wymioty ² , biegunka; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej podczas stosowania dużych dawek produktu leczniczego
	Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej podczas stosowania standardowych dawek produktu leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zaburzenia wątroby w zakresie od nieprawidłowych wartości parametrów czynności wątroby do objawów klinicznych, takich jak zapalenie wątroby i żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie podczas stosowania dużych dawek produktu leczniczego
	Często	łysienie podczas stosowania standardowych dawek produktu leczniczego
	Rzadko	wysypka plamisto-grudkowa oraz świąd skóry (patrz <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zwiększone stężenie mocznika we krwi ³
	Nieznana	ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	azoospermia, brak miesiączki (amenorrhoea)
Zaburzenia naczyniowe ⁴	Nieznana	zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka

1. Reakcje alergiczne na melfalan, takie jak: pokrzywka, obrzęk, wysypka skórna oraz wstrząs anafilaktyczny były zgłaszane niezbyt często, głównie podczas podawania produktu leczniczego w postaci dożylniej, na początku lub podczas trwania terapii. Odnotowano również rzadko przypadki zatrzymania czynności serca związane z tymi reakcjami.
2. Zaburzenia żołądka i jelit takie jak nudności i wymioty występują u ok. 30% pacjentów otrzymujących doustnie standardowe dawki produktu leczniczego Alkeran.
3. Na wczesnym etapie leczenia melfalanem chorych na szpiczaka z współwystępującym uszkodzeniem nerek stwierdzano przemijające, znaczne skoki stężenia mocznika we krwi.
4. Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem melfalanu z talidomidem i prednizonem lub deksametazonem i w mniejszym stopniu ze stosowaniem melfalanu z lenalidomidem i prednizonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty oraz biegunka są najczęściej występującymi wczesnymi objawami ostrego doustnego przedawkowania. Po dożylnym przedawkowaniu występowała biegunka, czasem krwotoczna. Głównym efektem toksycznego

działania produktu leczniczego Alkeran jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości oraz niedokrwistości.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy ściśle monitorować morfologię krwi aż do chwili powrotu do zdrowia, ale nie krócej niż przez 4 tygodnie od momentu przedawkowania produktu leczniczego. Trzeba także zastosować leczenie ogólnie wzmacniające, a gdy jest to niezbędne - również przetoczenie krwi lub płytek krwi. Należy rozważyć hospitalizację pacjenta, podawanie osłonowe leków przeciwniekcyjnych oraz zastosowanie hematologicznych czynników wzrostu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, analogi iperytów azotowych, Kod ATC: L01AA03.

Mechanizm działania

Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbonyowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7 atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zapobiegania podziałom komórkowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melfalanu po podaniu doustnym jest bardzo zmienne, zarówno pod względem czasu pojawienia się produktu leczniczego w osoczu jak i pod względem największego stężenia osiągniętego w osoczu.

W przeprowadzonych badaniach średnia bezwzględna biodostępność melfalanu mieściła się w zakresie 56-85%.

W celu uniknięcia zmienności we wchłanianiu produktu leczniczego podczas leczenia mieloablacyjnego można zastosować melfalan dożylnie.

W badaniu, w którym 18 pacjentom podawano doustnie melfalan w dawce od 0,2 do 0,25 mg/kg mc, maksymalne stężenie w osoczu (w zakresie 87 - 350 nanogramów/ml) występowało w czasie od 0,5 do 2 godzin.

Podawanie produktu leczniczego Alkeran, tabletki powlekane bezpośrednio po posiłku opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia w osoczu oraz zmniejsza pole pod krzywą stężenia produktu leczniczego w osoczu o 39% do 54%.

Dystrybucja

Melfalan w ograniczonym stopniu przenika przez barierę krew-mózg. W próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego pobieranych przez różnych badaczy nie stwierdzono produktu leczniczego w wykrywalnym stężeniu. W jednym badaniu podczas stosowania dużych dawek u dzieci i młodzieży wykryto produkt leczniczy w niewielkim stężeniu (10% wartości stwierdzanych w osoczu).

Eliminacja

U 13 pacjentów otrzymujących melfalan doustnie w dawce 0,6 mg/kg mc. średni końcowy okres półtrwania eliminacji z osocza wynosił 90 ± 57 min, a w ciągu 24 godzin stwierdzano występowanie w moczu 11% podanej dawki produktu leczniczego.

U 18 pacjentów otrzymujących melfalan doustnie w dawce 0,2 do 0,25 mg/kg mc. średni okres półtrwania eliminacji wynosił $1,12 \pm 0,15$ godz.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens melfalanu może być zmniejszony (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zależności między wiekiem a klirens melfalanu ani końcowym okresem półtrwania melfalanu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Melfalan wykazuje działanie mutagenne u zwierząt.

Badania wpływu na płodność

U myszy melfalan podawany dootrzewnowo w dawce 7,5 mg/kg mc. wykazywał wpływ na rozrodczość jako cytotoksyczne działanie na wybrane stadia rozwojowe męskich komórek zarodkowych i wywoływania letalnych mutacji dominujących i dziedzicznych translokacji w pomejotycznych komórkach zarodkowych, szczególnie w spermatydach w pośrednim i późnym stadium rozwoju.

Przeprowadzono badanie mające na celu ocenę ilościową wpływu melfalanu na rozrodczość samic myszy. W badaniu tym myszom podawano dootrzewnowo dawkę pojedynczą melfalanu w wysokości 7,5 mg/kg mc., a następnie umieszczano je z samcami niepoddawanymi działaniu melfalanu, pozostawiając razem przez większość okresu rozrodczego (na co najmniej 347 dni od momentu podania melfalanu). W ciągu pierwszego okresu po podaniu melfalanu odnotowano wyraźny spadek wielkości potomstwa, a następnie prawie całkowitą normalizację. W późniejszym okresie nastąpiła stopniowa redukcja wielkości potomstwa. Zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie odsetka produktywnych samic, co związane było z indukowaną redukcją liczby małych pęcherzyków (patrz punkt 4.6).

Brak dodatkowych danych nieklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego produkt leczniczy poza opisanymi w innych punktach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki

Opadry White YS-1-18097-A (hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 tabletek w butelce ze szkła oranżowego z zakrętką, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Alkeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Alkeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych.

Zetknięcie się z tabletkami produktu leczniczego Alkeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek produktu leczniczego Alkeran nie należy dzielić.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2835

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 1977.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 lipca 2008.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2024