

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALKERAN 2 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablette:

Melfalan (INN).....2 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı Tablet

ALKERAN, beyaz ila kirli beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, bir yüzünde 'GX EH3' diğer yüzünde 'A' basılı film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ALKERAN tabletler aşağıdakilerin tedavisi için endikedir:

- Multipl miyelom.
- İlerlemiş over adenokarsinomu.

ALKERAN tabletler aşağıdakilerin tedavisinde kullanılabilir:

- Meme kanserine: tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte ilerlemiş meme kanseri olan hastaların bir kısmı üzerinde belirgin terapötik etkiye sahiptir.
- Polisitemi rubra vera: ALKERAN polisitemi verası olan hastaların bir kısmının tedavisinde etkilidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ALKERAN, genel alkilleyici ajanlar sınıfına dahil sitotoksik bir ilaçtır. Sadece malignant hastalıkların tedavisinde bu tür ajanların uygulanması konusunda deneyimli hekimler tarafından reçete edilmelidir.

ALKERAN kemik iliğini baskıladığından tedavi sırasında sık sık kan sayımı yapılmalı ve gerekli olduğu takdirde doz ertelenmeli veya ayarlanmalıdır (bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

ALKERAN'ın emilimi, oral uygulamayı takiben değişkenlik gösterir. Potansiyel olarak terapötik düzeylere ulaşıldığından emin olabilmek için, kemik iliği baskılanması görülene kadar, dozun dikkatli bir şekilde artırılması gerekir.

Multipl miyelom

ALKERAN oral dozu tipik doz şemasına göre, 4 gün boyunca bölünmüş dozlarda günde 0.15 mg/kg vücut ağırlığı/gün'dür, bu, 6 haftalık aralıklarla tekrarlanır. Birçok farklı uygulama şeması denenmiştir; ayrıntılar için bilimsel literatüre başvurulmalıdır.

ALKERAN ve prednizonun oral yolla uygulanması, ALKERAN'ın tek başına uygulanmasına göre daha etkilidir. Kombine tedavi genellikle, aralıklı olarak verilir.

Yanıt alınan hastalarda, tedavinin 1 yıldan fazla sürdürülmesi, sonucu iyileştirmemektedir.

İlerlemiş over adenokarsinomu

Tipik uygulama, oral yolla 5 gün boyunca 0.2 mg/kg vücut ağırlığı/gün'dür. Bu her 4 - 8 haftada bir ya da perifer kan sayımı düzelene kadar tekrarlanır.

Meme karsinomu

ALKERAN oral yolla, 5 gün boyunca günde 0.15 mg/kg vücut ağırlığı veya 6 mg/m² vücut alanı dozunda verilir ve bu uygulama 6 haftada bir tekrarlanır. Eğer kemik iliği toksisitesi görülürse doz azaltılır.

Polisitemi rubra vera

Remisyon indüksiyonu için uygulanan doz 5 - 7 gün süreyle, günde 6 - 10 mg'dır; yeterli hastalık kontrolü sağlanana dek, günde 2 - 4 mg ile devam edilir.

İdame tedavi haftada 2-6 mg'lık doz ile sürdürülür.

Devamlı ALKERAN tedavisi sırasında, şiddetli kemik iliği baskılanması olasılığına karşı dikkatli hematolojik kontrol için sık sık kan sayımları yapılmalı veya gerekli ise doz ayarlaması yapılabilir veya tedaviye ara verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

(bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Değişiklikler görüle bile, böbrek bozukluğu olan hastalarda ALKERAN klerensi azalabilir. Mevcut farmakokinetik veriler, böbrek bozukluğu olan hastalarda ALKERAN tablet uygulaması sırasında doz azaltılmasını kesin olarak öngörmese de başlangıçta tolerans sağlanana kadar dozun azaltılarak kullanılması akılcı olabilir.

Pediyatrik popülasyon:

ALKERAN, mutlak doz aralığında çocuklar için çok ender olarak endikedir ve kesin bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

ALKERAN konvansiyonel doz aralığında yaşlı hastalar üzerinde sıklıkla kullanılmaktadır ancak bu alt gruptaki hastalarda kullanımına ilişkin spesifik bilgi yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

ALKERAN daha önce melfalana karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalara verilmemelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALKERAN, aktif bir sitotoksik ajandır ve ancak bu tür ajanların uygulanmasında deneyimli hekimlerin gözetiminde kullanılabilir.

Canlı organizma aşısı kullanarak immunizasyon sağlama, bağışıklığı bastırılmış hastalarda enfeksiyona neden olma potansiyeli taşır. Bu nedenle canlı organizma aşılılarıyla immünizasyon önerilmemektedir.

ALKERAN tabletlerin güvenli kullanımı:

Bkz. 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İzleme

ALKERAN, güçlü kemik iliği baskılayıcı bir ajan olduğundan, kemik iliğinin aşırı bir şekilde baskılanması ve geri dönüşümsüz kemik iliği aplazisi riskini önlemek için kan değerlerinin çok dikkatli bir biçimde izlenmesi şarttır.

Kan değerleri, tedavinin sonlandırılmasına karşın düşmeye devam edebilir; bu nedenle, lökosit ya da trombosit sayımlarında anormal bir düşmeye bağlı olarak ortaya çıkacak ilk belirtilerde, tedavinin geçici olarak kesilmesi gerekir.

Yakın zamanda radyoterapi ya da kemoterapi görmüş hastalarda, artan kemik iliği toksisitesi göz önünde bulundurularak ALKERAN dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, üremik kemik iliği baskılanması da olabileceğinden, ALKERAN klerensi azalabilir. Doz azaltılması bu durumda gerekli olabilir ve bu hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli)

Mutajenite

Melfalan hayvanlarda mutajeniktir ve bu ilaçla tedavi edilen hastalarda kromozom değişiklikleri gözlenmiştir.

Karsinojenite

Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi, melfalanın lökomojenik olduğu bildirilmiştir. Amiloid, malign melanom, multipl miyelom, makroglobulinemi, soğuk aglutinin sendromu ve over kanseri gibi hastalıklarda melfalan kullanımının ardından, akut lösemi olguları bildirilmiştir.

Over kanserli hastalarda, alkilleyici ajan kullananlar ile kullanmayanlar arasında yapılan bir karşılaştırmada, melfalan dahil, alkilleyici ajanların akut lösemi sıklığını belirgin ölçüde arttırdığı görülmüştür.

Melfalan kullanımı sözkonusu olduğunda, olası terapötik faydaya karşı lökomojenik risk gözönünde bulundurulmalıdır.

Melfalan premenopozdaki kadınlarda over fonksiyonunun baskılanmasına yol açarak, bu hastaların belirgin bir kısmında amenoreye neden olur.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bağışıklığı baskılanmış hastaların canlı organizma aşılılarıyla aşılınması tavsiye edilmemektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yüksek doz intravenöz ALKERAN ile birlikte nalidiksik asit verilmesi, çocuklarda hemorajik enterokolite bağlı ölümlere yol açmıştır.

Yüksek doz intravenöz ALKERAN ile önceden hazırlanan ve daha sonra graft-versus-host hastalığını önlemek için siklosporin uygulanan kemik iliği nakli yapılan hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluklarına rastlanmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer sitostatik kemoterapilerde olduğu gibi eşlerden herhangi biri ALKERAN kullanıyorsa gerekli doğum kontrol önlemlerinin alınması tavsiye edilmektedir.

Teratojenite

ALKERAN'ın teratojenik potansiyeli araştırılmamıştır. Mutajenik özellikleri ve bilinen teratojenik bileşiklere olan yapısal benzerliği nedeniyle melfalan, tedavi edilen hastaların çocuklarında konjenital kusurların oluşmasına yol açabilir.

Gebelik dönemi

Hamilelik sırasında, özellikle ilk trimesterde, melfalan kullanımından kaçınılmalıdır. Her hastada, anneye sağlaması beklenen yararı fetus üzerindeki olası tehlikelerinden ağır basmalıdır.

Laktasyon dönemi

ALKERAN alan anneler emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Melfalan premenopozdaki kadınlarda over fonksiyonunun baskılanmasına yol açarak, bu hastaların belirgin bir kısmında amenoreye neden olur.

Bazı hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlara göre ALKERAN'ın spermatogenez üzerinde istenmeyen etkileri olabilir. Bu nedenle erkek hastalarda ALKERAN'ın geçici veya kalıcı infertiliteye yol açması olasıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bu ilaç için istenmeyen etkilerin sıklık tayinini desteklemede kullanılabilecek modern klinik dokümantasyon bulunmamaktadır. İstenmeyen etkilerin sıklığı endikasyona ve alınan doza bağlı olarak ve aynı zamanda diğer terapötik ajanlarla kombinasyon şeklinde verilmesine göre değişebilir. Sıklık için aşağıdaki sınıflandırma kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ve $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni, trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği depresyonu.

Seyrek: Hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (*bkz.* Deri ve derialtı doku hastalıkları).

Başlangıç veya sonraki dozlarda özellikle intravenöz uygulama sonrası, melfalana karşı gelişen ürtiker, ödem, deri döküntüleri ve anafilaktik şok gibi sık olmayan alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Seyrek olarak bu olaylarla ilişkili kalp durması da bildirilmiştir.

Solunum göğüs ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel pnömoni ve pulmoner fibroz (ölümcül bildirimler dahil).

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma ve diyare; yüksek dozlarda stomatit.

Seyrek: Konvansiyonel dozlarda stomatit.

Konvansiyonel oral melfalan dozlarını alan hastaların % 30'unda kusma ve bulantı gibi gastrointestinal etkiler bildirilmiştir.

Hepatobiliyer hastalıkları

Seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testlerinden hepatit ve sarılık gibi klinik belirtilerine kadar değişen karaciğer bozuklukları.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın: Yüksek dozda alopesi.

Yaygın: Konvansiyonel dozda alopesi.

Seyrek: Makulopapüler döküntü ve kaşıntı (*bkz.* Bağışıklık sistemi hastalıkları).

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Yaygın: Böbrek hasarı olan miyeloma hastalarında melfalan tedavisinin erken safhalarında kan üre seviyesinde belirgin geçici artışlar görülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bulantı, kusma ve diyare dahil gastrointestinal etkiler akut oral doz aşımı sonrası en çok görülen belirtilerdir.

Başlıca toksik etki, lökopeni, trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği baskılanmasıdır.

Eğer gerekirse, genel destek tedavisine ek olarak uygun kan ve trombosit transfüzyonları yapılmalı, hastanede yatırarak tedavi düşünülmeli, anti infektif ajanlar ve hematolojik büyüme faktörleri de verilmelidir.

Bilinen bir antidotu yoktur, aşırı dozu takiben düzelme belirtileri görülünceye kadar, en az dört hafta boyunca kan tablosunun yakından izlenmesi gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri:

Farmakoterapötik grup: Alkilleyici ilaçlar –Azotlu hardal analogları
ATC Kodu: L01AA03

Melfalan, bifonksiyonel alkilleyici ajandır. Her iki molekül bis-2 kloroetil gruplarından oluşan karbonyum ara ürünü, DNA'daki guanin bazının yedinci pozisyonundaki azota (N7) alkil grubu bağlanmasını sağlar, DNA zincirleri arasında çapraz bağlanma yapar ve böylece hücre bölünmesi engellenmiş olur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Emilim:

Oral yolla alınan melfalanın emilimi, ilacın kanda ilk ortaya çıkışı ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ile ilgili olarak son derece değişkendir.

Melfalanın mutlak biyoyararlanım çalışmalarına göre ortalama mutlak biyoyararlanım % 56 – 85 arasındadır.

Miyeloblaston tedavisi ile ilişkili olarak emilimdeki değişkenlikten kaçınmak için intravenöz uygulama yapılabilir.

Oral yolla 0.2 – 0.25 mg/kg vücut ağırlığı melfalan uygulanan 18 hastanın katıldığı çalışmada maksimum plazma konsantrasyonuna (87 – 350 ng/ml) 0.5 – 2.0 saat içinde ulaşılmıştır.

ALKERAN film tabletlerin gıda alımını hemen takiben alınması, doruk plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altında kalan alanı % 39 - 45 arasında azaltmıştır.

Dağılım:

Melfalan bildirilen % 69 – 78’lik bağlanma oranıyla plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanır. Genellikle standart doz tedavisi ile elde edilen plazma konsantrasyonlarında proteinlere bağlanmanın doğrusal olduğuna dair kanıt vardır, ancak yüksek dozlarla yapılan tedavilerde gözlenen konsantrasyonlarda bağlanma konsantrasyona bağımlı hale gelebilir. % 55 – 60’lık bağlanma oranıyla serum albumini majör bağlanma proteindir ve % 20 oranında da α_2 asit glikoproteine bağlanır. Buna ilave olarak melfalan bağlanma çalışmaları, plazma proteinleri ile alkilasyon reaksiyonuna bağlı olarak geri dönüşümsüz bileşenin varlığını göstermiştir.

Melfalan kan beyin bariyerinden sınırlı penetrasyon gösterir. Birkaç araştırmacı serebrospinal sıvıdan örnek almış ve ölçülebilir düzeyde ilaç bulamamıştır. Çocuklar üzerinde yapılan tek yüksek doz çalışmada düşük konsantrasyonlar (plazmadakinin ~ % 10’u) gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

In vivo ve in vitro veriler, insanlarda ilacın yarılanma ömrü ile ilgili enzimatik metabolizmadan ziyade spontan yıkımlanmanın majör belirleyici olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Oral yolla 0.6 mg/kg vücut ağırlığı melfalan verilen 13 hastada plazma ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 90 ± 57 dakikadır, 24 saat sonra ilacın % 11’i idrarda bulunmuştur.

Oral yolla 0.2 – 0.25 mg/kg vücut ağırlığı melfalan uygulanan 18 hastada ortalama eliminasyon yarı ömrü 1.12 ± 0.15 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde melfalan klerensi azalabilir (*bkz. Dozaj ve Uygulama Yöntemi – Böbrek yetmezliği; Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler – Böbrek yetmezliği*).

Yaşlılar:

Yaş ve melfalan klerensi veya melfalan terminal eliminasyon yarılanma ömrü arasında korelasyon varlığı gösterilmemiştir (*bkz. Dozaj ve Uygulama Yöntemi*).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Melfalan hayvanlarda mutajeniktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Krospovidon
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum Dioksit
Makrogol

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8°C arasında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ALKERAN, bir yüzünde “GX EH3” diğer yüzünde “A” baskısı olan beyaz - kirli beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, film kaplı tabletler şeklindedir. Çocuklar için emniyet kapağı olan kehribar renkli cam şişe içinde, 25 tablet bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ALKERAN tabletler geçerli olan bölgesel talimatlara ve/veya düzenlemelere göre sitotoksik ilaçların kullanımı ile ilgili rehberlere uygun olarak kullanılmalıdır.

Tabletin kaplaması hasar görmediği sürece, ellenmesinde bir sakınca yoktur.

ALKERAN tabletler bölünmemelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad No 127 Astoria İş Merkezi A Blok K9 Esentepe 34394 İstanbul
Tel. no:212 – 3407684 Fax. no:212 – 3407601
e-posta: info@validtr.com

8. RUHSAT NUMARASI

132/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.10.2011

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ