

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALKERAN 2 mg Film Kaplı Tablet
Sitotoksik

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 kansinomu: 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 malign 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.Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları Önlemleri).

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.

Tromboembolik olaylar

Lenalidomid ve prednizon ile veya talidomid ve prednizon veya deksametazon ile kombine kullanılan melfalan, artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkilendirilmiştir. Tedavinin ilk beş ayı boyunca, özellikle de ek trombotik risk taşıyan hastalarda olmak üzere, tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Antitrombotik profilaktik önlemleri uygulama kararı, her bir hastanın altta yatan faktörleri dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Eğer hastada herhangi bir tromboembolik olay gelişirse, tedavi kesilmeli ve standart antikoagülasyon tedavisi başlanmalıdır. Lenalidomid ve prednizon ile veya talidomid ve prednizon veya deksametazon ile kombine kullanılan melfalan, hasta antikoagülasyon tedavisi ile stabilleştiğinde ve tromboembolik olayın herhangi bir komplikasyonu düzeltildiğinde, yarar-risk değerlendirmesine göre tekrar eski dozundan başlanabilir. Hasta, melfalan tedavisi süresince antikoagülasyon tedavisi almaya devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

(bkz. Bölüm 4.4)

Değişiklikler görülse 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.

Geriyatrik popülasyon:

ALKERAN konvansiyonel doz aralığında yaşlı hastalar üzerinde sıklıkla kullanılmaktadır ancak bu alt gruptaki hastalarda kullanımına ilişkin spesifik bilgi yoktur. Eşlik eden böbrek yetmezliği durumlarında dikkatli davranılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

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

Laktasyon süresince melfalan kullanılmamalıdır.

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. Bölüm 6.6

İzleme

ALKERAN, güçlü kemik iliği baskılayıcı bir ajan olduğundan, lökopeni ve trombositopeniyi içeren kemik iliği baskılanması ana istenmeyen etkilerdir. Maksimum kemik iliği baskılanmasının oluşma zamanı değişken 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.

Nötropeni ve trombositopeni

Lenalidomid ve prednizon ile veya talidomid ve prednizon ile kombine kullanılan melfalan, yeni tanı konmuş yaşlı multipl miyelom hastalarında artmış hematolojik toksisite, özellikle de nötropeni ve trombositopeni riskinde artış gözlenmiştir. Bu rejimlerle tedavi edilen hastaların ve hekimlerinin, peteşi ve epistaksis gibi kanama işaret ve semptomları açısından dikkatli olmaları önerilir.

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. Bölüm 4.2)

Yüksek doz melfalan kullanımı, özellikle altta yatan böbrek yetmezliği olan ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açabilecek potansiyel risk faktörlerine sahip (örneğin, nefrotoksik

ilaçların eş zamanlı kullanımı, amiloidoz vb.) hastalarda akut böbrek hasarına neden olma potansiyeline sahiptir.

Mutajenisite

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

Karsinojenite (İkinci primer malignite)

Akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS)

Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi, özellikle yaşlı hastalarda uzun süreli kombinasyon tedavisi ve radyoterapi sonrasında, melfalanın lökomojenik olduğu bildirilmiştir. Amiloidozis, 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 söz konusu olduğunda, özellikle melfalanın lenalidomid ve prednizon ile veya talidomid ve prednizon veya deksametazon ile kombine kullanılması düşünüldüğünde tedaviye başlamadan önce, olası terapötik faydaya karşı, bu kombinasyonların artırdığı lökomojenik risk (AML ve MDS) göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu kombinasyonların lökomojenik riski artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla hekimler tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında hastaları kanser gelişimi açısından yakından incelemeli ve gerekli durumlarda tedavi başlatmalıdır.

Solid tümörler

Alkilleyici ajanların kullanımı ikinci primer malignitelerin (seconder primary malignancy – SPM) gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle lenalidomid ve prednizon ile, daha az oranda da talidomid ve prednizon ile kombine kullanılan melfalan, yeni tanı konmuş yaşlı multipl miyelom hastalarında artmış solid SPM riski ile ilişkilendirilmiştir.

Melfalan uygulamasından önce yaş, etnik kimlik gibi hasta özellikleri, birincil tanı ve radyasyon terapisi, nakil gibi tedavi şekilleri, ayrıca tütün kullanımı gibi çevresel risk faktörleri değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Canlı organizma aşıları

Bağıışıklığı baskılanmış hastaların canlı organizma aşılılarıyla aşılınması tavsiye edilmemektedir.

Nalidiksik asit

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

Busulfan:

Pediyatrik popülasyonda busulfan-melfalan rejimi için son oral busulfan uygulamasından 24 saatten az süre içinde melfalan kullanımı ile toksisitelerin ortaya çıkabildiği rapor edilmiştir.

Siklosporin

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. Lenalidomid ve prednizon ile veya talidomid ve prednizon veya deksametazon ile kombine kullanılan melfalan ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarda artmış venöz tromboemboli riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif hapların kullanılması önerilmemektedir. Eğer bir hasta halihazırda kombine oral kontraseptif haplar kullanmaktaysa hasta, desogestrel gibi sadece progesteron içeren ovulasyon baskılayıcı ilaçlar veya bariyer yöntemleri gibi diğer etkili kontraseptif yöntemler kullanmaya geçmelidir. Venöz tromboemboli riski, hasta kombine oral kontraseptif hapları kestikten sonra 4-6 hafta kadar daha sürmektedir.

Melfalan tedavisi gören erkeklerin, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca çocuk sahibi olmamaları ve melfalan tedavisinin geri dönüşü olmayan kısırlığa yol açma olasılığı nedeniyle tedavi öncesinde sperm koruma konusunda danışmaları önerilir. Kadınlarda önerilen kontrasepsiyon süresi, ilgili sistemik maruziyetin sonuna kadar veya sonrasında 6 aydır.

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

Tüm sitotoksik tedavilerde olduğu gibi, melfalan kullanan erkek ve kadın hastalar, tedavinin sona ermesinden sonra altı ay süreyle etkili ve güvenilir kontraseptif yöntemler kullanmalıdır.

Kontrasepsiyonun ek süreye ilişkin nihai karar, doktor ve/veya hasta tarafından alınmalıdır.

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.

Araştırma amaçlı veya pazarlama deneyimlerinden ya da insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon verileri esas alınarak insanda fetal risk açısından pozitif kanıtlar bulunmaktadır, ancak olası risklere rağmen, olası faydaları ilacın gebe kadınlarda kullanımını destekleyebilir.

Melfalanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ALKERAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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.

Melfalan tedavisi alan erkek hastaların tedavi süresince ve tedavi sonlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde çocuk sahibi olmamaları ve melfalan tedavisine bağlı kalıcı infertilite olasılığına karşı tedaviye başlamadan önce sperm saklanması ile ilgili hekim görüşü almaları önerilmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ilacı kullanan hastalarda araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

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).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyihuyulu ve kötü huylu neoplazmlar

Bilinmeyen sıklıkta: Sekonder akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık¹ (bkz. Deri ve derialtı doku hastalıkları).

Vasküler hastalıklar

Bilinmeyen sıklıkta: Derin ven trombozu ve pulmoner emboli

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı², kusma² ve diyare; yüksek dozlarda stomatit.

Seyrek: Konvansiyonel dozlarda stomatit.

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).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas atrofisi, fibrosis, miyalji, kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

Yaygın: Kompartman sendromu

Bilinmeyen sıklıkta: Kas nekrozu, rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek hasarı olan miyeloma hastalarında melfalan tedavisinin erken safhalarında kan üre seviyesinde belirgin geçici artışlar görülmüştür³.

Bilinmeyen sıklıkta: Akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmeyen sıklıkta: Azospermi, amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi

1. Melfalan'a karşı ürtiker, ödem, deri döküntüleri ve anafilaktik şok gibi alerjik reaksiyonlar, özellikle intravenöz uygulama sonrasında, ilk veya sonraki dozlamadan sonra nadiren bildirilmiştir. Bu olaylarla bağlantılı olarak nadiren kalp durması da bildirilmiştir.
2. Melfalan'ın geleneksel oral dozlarını alan hastaların %30'una kadarında bulantı ve kusma gibi gastrointestinal etkiler bildirilmiştir.
3. Böbrek hasarı olan miyelom hastalarında melfalan tedavisinin erken evrelerinde kan üre düzeyinde geçici ve belirgin yükselmeler sıklıkla görülmektedir.
4. Melfalan'ın talidomid ve prednizon veya deksametazon ile birlikte kullanımında ve daha az ölçüde lenalidomid ve prednizon ile birlikte kullanımında klinik olarak önemli yan etkiler şunlardır: derin ven trombozu ve tromboemboli (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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.

Miyeloblastyon 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 - 54 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 araştırıcı 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 $1,12 \pm 0,15$ saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde melfalan klerensi azalabilir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4).

Yaşlılar:

Yaş ve melfalan klerensi veya melfalan terminal eliminasyon yarılanma ömrü arasında korelasyon varlığı gösterilmemiştir (bkz Bölüm 4.2.).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, mutajenez

Melfalan hayvanlarda mutajeniktir.

Fertilite çalışmaları

İntraperitoneal olarak 7,5 mg/kg dozda melfalan verilen farelerde, spesifik erkek üreme hücre evrelerinde sitotoksositeye atfedilen üreme etkileri ve özellikle orta-geç dönemdeki spermatidlerde post-mayotik üreme hücrelerinde baskın ölümcül mutasyonlar ve kalıtsal translokasyonlar gösterilmiştir.

Dişi farelerde melfalanın toplam üreme kapasitesini ölçmek için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Dişiler tek bir intraperitoneal 7,5 mg / kg melfalan dozu almışlar ve daha sonra üreme ömürlerinin çoğunda (tedaviden en az 347 gün sonra) tedavi edilmemiş bir erkekle birlikte tutulmuşlardır. İlk tedavi sonrası aralıkta, yavrulama boyutunda belirgin bir azalma meydana gelmiş, ardından neredeyse tamamen iyileşmiştir. Daha sonra, yavrulama boyutunda kademeli bir düşüş meydana gelmiştir. Bu, üretken dişilerin oranındaki azalma ile eşzamanlı, küçük foliküllerin sayısında azalma ile ilişkili bir bulgudur.

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

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında ve kuru bir yerde saklayınız.

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.

Hamile personel sitotoksik ilaçlarla temas etmemelidir. Eldiven de dahil koruyucu giysiler kullanılmalıdır.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad No: 127 Astoria A Blok Kat: 8 Esentepe, Şişli İstanbul
Tel. no: 0-212-340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

11.10.2011-132/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.10.2011

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ