

 31. august 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Alkeran, filmovertrukne tabletter 2 mg (Abacus)**

1. **D.SP.NR.**

 2648

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Alkeran

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Melphalan 2 mg

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter (Abacus).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Myelomatose, fremskreden adenocarcinoma ovarii, brystcarcinom, polycytæmia vera.

**4.2 Dosering og administration**

Da melphalan er myelosuppresivt, er det vigtigt at foretage hyppig blodprøve kontroller i løbet af behandlingen, og doseringen skal udsættes eller justeres, om nødvendigt (se afsnit 4.4).

Tromboemboliske hændelser

Melphalan, i kombination med lenalidomid og prednison eller i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason, er forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli. Beslutningen om at tage antitrombotiske profylaktiske forholdsregler bør træffes efter nøje vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.8). Der bør gives tromboseprofylakse minimum de første 5 måneder af behandlingen, især hos patienter med yderligere risikofaktorer for trombose.

Hvis patienten oplever tromboemboliske hændelser, skal behandlingen seponeres, og der skal iværksættes antikoagulerende standardbehandling. Når patienten er blevet stabiliseret med antikoagulationsbehandlingen, og eventuelle komplikationer som følge af den tromboemboliske hændelse er blevet håndteret, kan melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason genstartes med den oprindelige dosis, afhængigt af en benefit-/risk-vurdering. Patienten bør fortsætte antikoagulationsbehandlingen under behandlingsforløbet med melphalan.

Administration

Individuel.

Tabletter skal indtages mindst 1 time før eller tidligst 2 timer efter et måltid.

Tabletterne skal synkes hele.

Absorptionen efter oral administration varierer. Det kan være nødvendigt at øge dosis gradvist, indtil der ses myelosuppression for at sikre, at terapeutisk niveau er nået.

Dosering

*Myelomatose*

Et typisk peroralt doseringsregime er onkring 0,15 mg/kg legemsvægt/dag, fordelt på flere doser, i 4 dage gentaget med intervaller på seks uger.

Indgivelse af melphalan og prednison kan være mere effektiv end melphalan alene. Kombinationen gives normalt i et intermitterende doseringsregime

Forlængelse af behandling ud over et år hos respondenter har ikke vist at forbedre resultatet.

Der er blevet anvendt flere forskellige doseringer og regimer, og der henvises til den videnskabelige litteratur for detaljer.

*Fremskreden ovarie adenocarcinom*

Et peroralt doseringsregime er omkring 0,2 mg/kg legemsvægt/dag i 5 dage. Det gentages hver 4. til 8. uge, eller så snart det perifere blodtal er tillader det.

*Brystcarcinom*

Melphalan er blevet givet peroralt i en dosis på 0,15 mg/kg legemsvægt eller 6 mg/m legemsoverflade/dag i 5 dage og gentaget hver 6. uge. Dosen blev reduceret, hvis der blev observeret knoglemarvstoksicitet.

*Polycytæmia vera*

Til induktion af remission er den normale dosis 6-10 mg dagligt i 5-7 dage, hvorefter der gives 2-4 mg dagligt, indtil der opnås tilfredsstillende sygdomskontrol. Behandling opretholdes med en dosis på 2-6 mg om ugen. I lyset af muligheden for alvorlig myelosuppression hvis melphalan gives løbende, er det vigtigt a med regelmæssig kontrol af de hæmatologiske parametre i løbet af hele behandlingen med dosisjustering eller behandlingspauser afhængigt af de hæmatologiske blodprøvesvar.

*Pædiatrisk population*

Inden for det normale dosisområde er melphalan kun sjældent indikeret til pædiatriske patienter, og der kan ikke gives absolutte doseringsvejledninger.

*Ældre population*

Selvom melphalan hyppigt anvendes ved en normal dosis til ældre patienter, findes der ingen specifikke oplysninger vedrørende indgivelse til denne gruppe patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Selvom melphalan-clearance varierer, kan det være reduceret ved nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.4). På nuværende tidspunkt berettiger tilgængelige farmakokinetiske data ikke en absolut anbefaling vedrørende dosisnedsættelse, når melphalantabletter gives til patienter med nedsat nyrefunktion, men det kan være tilrådeligt at anvende en reduceret dosis (op til 50%) indledningsvist, indtil tolerance er opnået.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

 Amning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Melphalan bør kun anvendes af læger med særligt kendskab til maligne lidelser og deres behandling.

Patienter, som har et svækket immunforsvar, kan udvikle en infektion, hvis der anvendes levende vacciner til immunisering. Vaccination med levende vacciner anbefales derfor ikke.

**Monitorering**

Da melphalan er en potent hæmmer af knoglemarven, er det vigtigt med omhyggelig monitorering af blodets indhold af blodlegemer for at undgå risiko for betydelig myelosuppression og irreversibel knoglemarvsaplasi. Antallet af blodlegemer kan fortsat falde efter seponering af behandlingen, så behandlingen bør stoppes ved første tegn på et unormalt stort fald i leukocytter eller trombocytter.

Melphalan bør bruges med forsigtighed hos patienter, der for nylig har fået strålebehandling eller kemoterapi, da der kan være risiko for øget knoglemarvstoksicitet.

**Nedsat nyrefunktion**

Melphalanclearance kan være nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, som desuden kan have uræmisk myelosuppression. Det kan derfor være nødvendigt at nedsætte dosis (se 4.2), og patienten bør følges nøje.

**Mutagenicitet**

Der er set kromosom-forandringer hos patienter i behandling med melphalan.

**Karcinogenicitet (Udvikling af sekundær malignitet)**

*Hæmatologiske maligne sygdomme*

*Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)*

Som andre alkylerende stoffer kan melphalan forårsage leukæmi, især hos ældre patienter efter lang tids kombinationsbehandling og strålebehandling. Der er set akut leukæmi efter melphalanbehandling af malign sygdom.

En sammenligning af patienter med ovariecancer, som enten fik alkylerende midler eller ikke, viste, at brugen af alkylerende midler, herunder melphalan, øgede incidensen af akut leukæmi væsentligt.

Inden opstart af behandlingen skal den leukæmogene risiko (AML og MDS) afvejes mod den potentielle terapeutiske fordel, især hvis det overvejes at bruge melphalan i kombination med thalidomid eller lenalidomid og prednison, da det er påvist, at disse kombinationer øger den leukæmogene risiko. Derfor skal læger altid undersøge patienten før, under og efter behandlingen ved hjælp af sædvanlige metoder for at sikre tidlig påvisning af cancer og, om nødvendigt, iværksættelse af behandling.

*Ikke-hæmatologiske sekundære maligne sygdomme*

Anvendelsen af alkylerende stoffer er blevet forbundet med øget risiko for udviklingen af sekundære maligne sygdomme. Især er melphalan i kombination med lenalidomid og prednison, og i mindre grad thalidomid og prednison, blevet forbundet med en øget risiko for udvikling af sekundære ikke-hæmatologiske maligne sygdomme hos ældre nydiagnosticerede patienter med myelomatose.

Patientkarakteristika (f.eks. alder, etnicitet), primær indikation og behandlingsmodaliteter (f.eks. strålebehandling, transplantation), samt miljørisikofaktorer (f.eks. tobaksforbrug) bør evalueres før administration af melphalan.

**Kontraception**

På grund af en øget risiko for venøs tromboemboli hos patienter, der får behandling med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison, eller i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason, bør p-piller af kombinationstypen ikke anvendes. Hvis en patient aktuelt bruger p-piller af kombinationstypen, skal hun skifte til en anden pålidelig præventionsmetode (dvs. p-piller kun med ægløsningshæmmende progesteron, såsom desogestrel, barrieremetode osv.). Risikoen for venøs tromboemboli varer ved i 4-6 uger efter seponering af kombinations-p-piller.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vaccination med levende virus

Vaccination med levende virus anbefales ikke til immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.4).

Nalidixinsyre

Nalidixinsyre sammen med en høj dosis af melphalan har forårsaget dødsfald blandt pædiatriske patienter på grund af hæmoragisk enterocolitis.

Busulfan

I den pædiatriske population er det i forbindelse med busulfan-melphalan-regimet indrapporteret, at administration af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste administration af oral busulfan kan have indflydelse på udviklingen af toksiciteter.

Ciclosporin

Nedsat nyrefunktion er rapporteret hos knoglemarvstransplanterede patienter, som er behandlet med intravenøs melphalan i høje doser og som derefter fik ciclosporin for at forhindre graft-versus-host-sygdom (GVHD).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Bør ikke anvendes.

*Påvirkning af fertilitet*

Melphalan undertrykker ovariefunktionen hos præmenopausale kvinder og fører til amenoré hos et stort antal patienter.

Data fra dyreundersøgelser tyder på, at melphalan kan hæmme spermatogenesen (se pkt. 5.3). Der er derfor risiko for, at melphalan kan forårsage forbigående eller varig sterilitet hos mandlige patienter. Det anbefales, at mænd, som modtager behandling med melphalan, ikke bliver far til et barn i løbet af behandlingen og op til seks måneder derefter, og at de før behandlingsstart får rådgivning omkring opbevaring af deres sæd på grund af muligheden for irreversibel infertilitet som et resultat af melphalanbehandling.

*Graviditet*

Som ved al cytotoksisk kemoterapi bør der anvendes antikonception, hvis en af parterne får melphalan.

Melphalans teratogene potentiale er ikke undersøgt, men i betragtning af dets mutagene egenskaber og strukturelle lighed med kendte teratogene stoffer, er der risiko for, at melphalan kan forårsage fødselsdefekter.

Brug af melphalan skal så vidt muligt undgås hos gravide, særligt i første trimester. Risikoen for fosteret skal afvejes mod fordelen for moderen.

*Amning*

Mødre, der får melphalan, må ikke amme (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Alkeran kan på grund af bivirkninger, som kvalme, opkastning og diaré, påvirke evnen til at føre motorkøretøj el­ler betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst forekommende bivirkning af melphalan er dosisafhængig myelosuppression. Denne bivirkning optræder med tiden hos samtlige behandlede patienter. Graden af myelosuppression afhænger af tidspunktet og doseringen i forhold til tidligere indgiven cytotoksisk kemoterapi. Sekundær malignitet (f.eks. leukæmi), amenoré og alopeci skyldes præparatets farmakologiske virkning.

Følgende konvention er blevet anvendt til klassificering af hyppighed: Meget almindelig ≥1/10, almindelig ≥1/100, ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100, sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000, meget sjælden <1/10.000, ikke kendt (kan ikke estimeres fra de tilgængelige data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsystem** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Ikke kendt | Sekundær akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom og ikke-hæmatologiske maligne sygdomme (se afsnit 4.4) |
| **Blod og lymfesystem**  | Meget almindelig  | Myelosuppression, som kan føre til leukopeni, trombocytopeni og anæmi. |
| Sjælden | Hæmolytisk anæmi |
| **Immunsystemet**  | Sjælden | Overfølsomhed (se Hud og subkutant væv).1 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  | Sjælden | Interstitiel lungesygdom og pulmonal fibrose (inklusiv forløb med fatal udgang). |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Meget almindelig  | Kvalme, opkast og diarre; stomatit ved høje doser.2 |
| Sjælden | Stomatit ved de sædvanlige doser |
| **Lever og galdeveje**  | Sjælden | Leversygdomme spændende fra unormale leverfunktionsprøver til egentlige kliniske manifestationer som hepatit og ikterus. |
| **Hud og subkutane væv**  | Meget almindelig  | Alopeci ved høj dosis. |
| Almindelig | Alopeci ved den sædvanlige dosis. |
| Sjælden | Makulopapulært udslæt og pruritus (se Immunsystemet). |
| **Nyrer og urinveje** | Almindelig | Øget urinstof i blodet3 |
| **Det reproduktive system og mammae** | Meget almindelig | Amenoré |
| Ikke kendt | Azoospermi |
| **Vaskulære sygdomme**4 | Ikke kendt | Dyb venetrombose i lungeemboli |

1I sjældne tilfælde er der set allergiske reaktioner over for melphalan, som urticaria, ødem,
hududslæt og anafylaktisk chok, enten initialt eller ved efterfølgende dosering dog især ved intravenøs administration. Der er set hjertestop i forbindelse med disse reaktioner.

2Gastrointestinale gener, som kvalme og opkastning, ses hos op til 30 % af patienterne ved de sædvanlige anvendte orale doser af melphalan. Indberetning af formodede bivirkninger

3Der er en set midlertidig, betydelig stigning i urinstof i blodet på de tidlige stadier af melphalanbehandling hos myelompatienter med nyreskade

4De klinisk væsentlige bivirkninger, der er forbundet med brugen af melphalan i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason og i mindre grad melphalan med lenalidomid og prednison, omfatter: dyb venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

# *Symptomer*

Gastrointestinale symptomer i form af kvalme, opkastning og diaré er de hyppigste tidlige tegn på akut oral overdosering. Den væsentligste toksiske påvirkning er dog myelosuppression, som kan føre til leukopeni, trombocytopeni og anæmi.

# *Behandling*

Symptomatisk behandling, eventuelt sammen med transfusion af blod og blodplader. Indlæggelse bør overvejes samt brug af hæmatologisk vækstfaktor og stoffer mod infektioner.

Der er ingen antidot. Blodbilledet bør følges i mindst 4 uger efter overdoseringen, til der er tegn på bedring.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 L 01 AA 03 - Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer, alkyleringsmidler, kvælstofsennepsgas-analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme

 Melphalan er et dobbeltvirkende alkylerende stof. Ved hver af de to bis-2-chlorethyl-grupper dannes carbonium-intermediater, som muliggør alkylering gennem kovalent binding med guanins 7-nitrogen i DNA. Derved krydsbindes to DNA-strenge og cellereplikation forhindres.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Absorption af oral melphalan er meget varierende, både med hensyn til tiden for produktet at nå over i plasma og peak-plasmakoncentrationen.

 I studier over den absolutte biotilgængelighed af melphalan var den absolutte biotilgængelighed 56-85 %.

 Intravenøs administration kan anvendes for at undgå variationer i absorptionen forbundet med myeloablativ behandling.

 I et studie med 18 patienter, som fik melphalan 0,2 til 0,25 mg/kg kropsvægt peroralt, blev en maksimal plasmakoncentration (mellem 87 til 350 nanogram/ml) nået inden for 0,5 til 2,0 time.

 Indtagelse af melphalantabletter umiddelbart efter et måltid forlængede tiden til opnåelse af peak-plasmakoncentrationer og reducerede området under plasmakoncentrationstidskurverne med mellem 39 og 54 %.

 Fordeling

 Melphalan viser begrænset penetration af blodbarrieren. Flere investigatorer har taget prøver af rygmarvsvæske og ikke fundet målbart lægemiddel. Lave koncentrationer (~10 % af det i plasma) blev observeret i et enkelt studie med høje doser hos pædiatriske patienter.

 Elimination

 Hos 13 patienter, som fik oral melphalan ved 0,6 mg/kg kropsvægt, var middel terminal elimineringshalveringstid i plasma 90 +/- 57 minutter og 11 % af lægemidlet blev genfundet i urinen over 24 timer.

 Hos 18 patienter, som fik melphalan ved 0,2 til 0,25 mg/kg kropsvægt peroralt, var middel elimineringshalveringstid 1,12 +/- 0,15 time.

 Særlige patientpopulationer

 Nedsat nyrefunktion

 Melphalan-clearance kan være reduceret ved nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.2 og 4.4).

 Ældre patienter

 Der er ikke påvist nogen korrelation mellem alder og melphalan-clearance eller med melphalan terminal elimineringshalveringstid (se afsnit 4.2)

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 *Mutagenese*

 Melphalan er mutagent hos pattedyr.

 *Fertilitetsstudier*

 Administration af melphalan til mus (svarende til 18 gange den standard intravenøse kliniske dosis for myelomatose) viste cytotoksiske effek-ter på spermatider, inklusiv letale mutationer og arvelige translokationer i postmeiotiske kønsceller.

 Efter administration af melphalan til hunmus (svarende til 18 gange den standard intravenøse kliniske dosis for myelomatose) sås en udtalt reduktion i kuldstørrelse samt nedsat reproduktionsevne hos hunner, som var forbundet med en reduktion i antallet af follikler.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Tabletkerne: Cellulose, mikrokrystallinsk; crospovidon; kolloid vandfri silica; magnesiumstearat.

 Filmovertræk: Hypromellose; titandioxid (E171); macrogol.

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i køleskab (2º C til 8º C).

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Tabletbeholder.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Arbejdstilsynets regler om håndtering af cytostatika bør følges.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abacus Medicine A/S

Vesterbrogade 149

1620 København V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

 64852

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 31. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -