

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Alkeran 2 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg melfalana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Tablete Alkeran so bele do sivobebe filmsko obložene tablete. So okrogle in bikonveksne, na eni strani imajo vtisnjeno oznako "GX EH3", na drugi pa "A".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alkeran je indicirano pri zdravljenju:

- *multiplega mieloma,*
- *napredovalega adenokarcinoma jajčnikov.*

Zdravilo Alkeran se lahko uporablja pri zdravljenju:

- *karcinoma dojke:* Zdravilo Alkeran (samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili) ima pomemben terapevtski učinek pri določenem deležu bolnikov z napredovalim karcinomom dojke;
- *prave policitemije (polycythaemia rubra vera):* Zdravilo Alkeran je učinkovito pri zdravljenju določenega deleža bolnikov s pravo policitemijo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Splošno

Zdravilo Alkeran je citotoksično zdravilo, ki spada v skupino alkilirajočih citostatikov. Zdravilo Alkeran smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo pri zdravljenju malignih bolezni izkušnje s tovrstnimi zdravili.

Zaradi zavornega delovanja na kostni mozeg (mielosupresije) je bistvenega pomena, da se med zdravljenjem z zdravilom Alkeran pogosto opravljajo krvne preiskave in po potrebi načrtovani odmerek zdravila odloži ali prilagodi (glejte poglavje 4.4).

## **Trombembolični zapleti**

Melfalan je, v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali v kombinaciji s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, povezan z večjim tveganjem za pojav venske trombembolije. Tromboprolifakso je treba dajati vsaj prvih 5 mesecev zdravljenja, zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev za uvedbo ukrepov za preprečevanje tromboze je treba sprejeti po natančni oceni osnovnih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo kateri koli trombembolični zapleti, je treba zdravljenje prekiniti in začeti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Ko je bolnik stabiliziran z antikoagulacijskim zdravljenjem in so odpravljene vsi zapleti trombemboličnih dogodkov, se lahko po oceni koristi in tveganja znova uvede zdravljenje s prvotnim odmerkom melfalana v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom in prednizonom ali deksametazonom. Med zdravljenjem z melfalanom naj bolnik nadaljuje antikoagulacijsko terapijo.

## Odmerjanje

### *Multipli mielom*

Značilna shema pri peroralnem odmerjanju je 0,15 mg/kg telesne mase na dan v deljenih odmerkih. Zdravljenje traja 4 dni in se ponavlja v šesttedenskih intervalih. Pri zdravljenju multiplega mieloma se sicer uporabljajo številni režimi zdravljenja, ki so podrobno opisani v ustrezni strokovni literaturi.

Peroralno zdravljenje s kombinacijo Alkeran/prednizon je lahko učinkovitejše od zdravljenja s samim zdravilom Alkeran. Zdravljenje z omenjeno kombinacijo običajno poteka z vmesnimi prekinitvami.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, podaljševanje zdravljenja (na več kot eno leto) domnevno ne izboljša rezultatov zdravljenja.

## **Napredovali adenokarcinom jajčnikov**

Običajen odmerek zdravila pri peroralnem zdravljenju je 0,2 mg/kg telesne mase/dan. Zdravljenje traja 5 dni in se ponavlja vsake 4 do 8 tednov, oziroma takoj ko pride do izboljšanja periferne krvne slike.

## **Karcinom dojke**

Peroralni odmerek 0,15 mg/kg telesne mase ali 6 mg/m<sup>2</sup> telesne površine/dan. Zdravljenje traja 5 dni in se ponovi vsakih 6 tednov. V primeru pojava toksičnih učinkov na kostni mozeg se odmerek zmanjša.

## **Prava policitemija**

Za indukcijo remisije se uporabljajo odmerki od 6 do 10 mg na dan v prvih 5 do 7 dneh, nato pa bolniki do dosežene zadovoljive nadzorovanosti boleznimi prejemajo odmerke od 2 do 4 mg na dan.

Pri vzdrževalnem zdravljenju je odmerek od 2 do 6 mg enkrat na teden.

Nprekinjeno zdravljenje z zdravilom Alkeran lahko privede do hude zavore v delovanju kostnega mozga, zato je bistvenega pomena, da se med zdravljenjem pogosto opravljajo krvne preiskave in skrbno nadzorujejo hematološki parametri. Po potrebi je načrtovani odmerek zdravila potrebno prilagoditi ali odložiti.

### ***Pediatrična populacija***

V standardnem območju odmerjanja je zdravilo Alkeran le redko indicirano za uporabo pri pediatrični populaciji. Absolutnih smernic za odmerjanje pri pediatrični populaciji ne moremo podati.

### ***Starejši***

Standardni odmerki zdravila Alkeran se pri starejših sicer pogosto uporabljajo, vendar pa specifični podatki o odmerjanju za starejše niso na voljo.

### ***Odmerjanje pri okvari ledvic***

Kljub svoji variabilnosti je očistek zdravila Alkeran pri okvari ledvic lahko zmanjšan (glejte poglavje 4.4).

Trenutno razpoložljivi podatki o farmakokinetičnih lastnostih ne upravičujejo absolutnih priporočil o zmanjševanju odmerka, če se Alkeran tablete predpisujejo bolnikom z okvaro ledvic, vendar pa se lahko izkaže za premišljeno, če se na začetku zdravljenja (dokler se ne ugotovi, kako takšni bolniki zdravilo prenašajo) uporabijo manjši odmerki.

### **Način uporabe**

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablete je treba vzeti vsaj 1 uro pred ali vsaj 2 uri po obroku. Pri peroralni uporabi je absorpcija zdravila Alkeran spremenljiva. Za doseganje potencialne terapevtske vrednosti zdravila bo morda potrebno previdno povečati odmerek, dokler ne boste opazili zavornega delovanja na kostni mozeg.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**ALKERAN JE AKTIVNO CITOTOKSIČNO ZDRAVILO. ZDRAVLJENJE Z NJIM MORA BITI POD NADZOROM ZDRAVNIKOV, KI IMAJO IZKUŠNJE Z UPORABO TOVRSTNIH ZDRAVIL.**

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko po cepljenju z živim cepivom pride do okužbe, zato cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo.

### **Varno ravnanje z zdravilom Alkeran**

Glejte poglavje 6.6.

### **Nadzorovanje zdravljenja**

Zdravilo Alkeran deluje močno zavorno na kostni mozeg. Pri preprečevanju možne prekomerne zavore v delovanju kostnega mozga in tveganja ireverzibilne aplazije kostnega mozga ima skrbno nadzorovanje krvne slike bistveni pomen.

Število krvnih celic se lahko po prekinitvi zdravljenja še vedno zmanjšuje, torej je potrebno zdravljenje začasno prekiniti že ob pojavu prvih znakov nenormalno nizkega števila levkocitov ali trombocitov.

Zaradi povečanega toksičnega učinka na kostni mozeg je potrebno zdravilo Alkeran uporabljati previdno pri bolnikih, ki so se pred kratkim zdravili z radioterapijo ali s kemoterapijo.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je očistek zdravila Alkeran lahko manjši, pojavi pa se lahko tudi uremična supresija kostnega mozga. Odmerek zdravila bo torej morda potrebno zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Bolnike z okvaro ledvic je potrebno skrbno nadzirati.

### Mutagenost

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alkeran, so bile opažene kromosomske aberacije.

### Karcinogenost (drugi primarni malignom)

#### *Akutna mieloblastna levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)*

Kot pri drugih alkilirajočih citostatikih so tudi pri melfalanu poročali o levkemogenem delovanju, še posebej pri starejših bolnikih po kombiniranem zdravljenju z zdravilom in obsevanjem. Pri zdravljenju amiloidoze, malignega melanoma, multiplega mieloma, makroglobulinemije, sindroma hladnih aglutininov in raka jajčnikov z melfalanom so poročali o pojavu akutne levkemije.

Primerjava med bolnicami z rakom jajčnikov, ki so se zdravile z alkilirajočimi citostatiki, in tistimi, ki se niso, ni pokazala, da bi uporaba alkilirajočih citostatikov, tudi melfalana, pomembneje povečala pojavnost akutne levkemije.

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati potencialne terapevtske koristi v povezavi s tveganjem za levkemogeno delovanje (AML in MDS), še posebej, če se melfalan uporablja v kombinaciji s talidomidom ali lenalidomidom in prednizonom, saj se je izkazalo, da te kombinacije povečajo tveganje za levkemogeno delovanje. Pred in med zdravljenjem ter po njem morajo zdravniki ves čas izvajati standardne preglede bolnikov, da zagotovijo zgodnje odkrivanje raka in začnejo zdravljenje, če je to potrebno (glejte poglavje 4.8).

#### *Solidni tumorji*

Uporaba alkilirajočih zdravil je bila povezana z razvojem drugega primarnega malignoma (second primary malignancy - SPM). Natančneje, melfalan je bil v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ter v manjši meri v kombinaciji s talidomidom in prednizonom povezan z večjim tveganjem za pojav solidnega SPM pri starejših bolnikih, ki so jim na novo diagnosticirali multipli mielom.

Pred dajanjem melfalana je treba oceniti dejavnike tveganja za čvrste tumorje, kot so značilnosti bolnika, primarna indikacija in načini zdravljenja (npr. zdravljenje z obsevanjem, presaditev) ter okoljski dejavniki tveganja (npr. uporaba tobaka).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Živa cepiva

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

##### Nalidiksna kislina

Sočasno zdravljenje z nalidiksno kislino in velikimi intravenskimi odmerki melfalana je pri pediatrični populaciji povzročilo smrt zaradi hemoragičnega enterokolitisa.

##### Busulfan

Pri pediatrični populaciji so pri shemi zdravljenja z zdravili busulfan-melfalan poročali, da lahko odmerek melfalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem odmerku busulfana vpliva na razvoj toksičnosti.

##### Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim kostnim mozgom, ki so prejeli velike intravenske odmerke melfalana in nato ciklosporin za preprečitev reakcije presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease), so poročali o oslabljenem delovanju ledvic.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Kontracepcija

Če se eden od partnerjev zdravi z zdravilom Alkeran, morata partnerja, tako kot pri vseh kemoterapijah s citotoksičnimi zdravili, uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Zaradi povečanega tveganja za pojav venske trombembolije pri bolnicah, zdravljenih z melfalanom v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali v kombinaciji s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, uporaba kombiniranih peroralnih kontraceptivov ni priporočljiva. Če bolnica trenutno uporablja kombinirane peroralne kontraceptive, mora preiti na drugo učinkovito kontracepcijo (npr. tablete, ki vsebujejo samo progesteron, ki zavira ovulacijo, kot je dezogestrel, ali pregradne metode itd.). Tveganje za pojav venske trombembolije ostane povečano še 4 do 6 tednov po prekinitvi jemanja kombinirane peroralne kontracepcije.

##### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv melfalana na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na njegove mutagene lastnosti in strukturno podobnost z znanimi teratogenimi spojinami so pri potomcih bolnikov, ki so se zdravili z melfalanom, možne prirojene okvare. Če je le možno, se je uporabi melfalana med nosečnostjo potrebno izogibati, še posebej med prvim trimesečjem nosečnosti. V vsakem posameznem primeru je potrebno presoditi o možnem tveganju za plod v primerjavi s pričakovano koristjo zdravljenja za mater.

##### Dojenje

Matere, ki se zdravijo z zdravilom Alkeran, ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

## Plodnost

Pri ženskah v premenopavzi zdravilo Alkeran zavre delovanje jajčnikov, kar pri znatnem številu bolnic povzroči amenorejo.

Nekatere študije na živalih so pokazale, da lahko zdravilo Alkeran škodljivo vpliva na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih moškega spola lahko torej zdravilo Alkeran povzroči začasno ali trajno neplodnost.

Priporočljivo je, da moški, ki prejemajo zdravljenje z melfalanom, med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem ne zaplodijo otroka in da se pred zdravljenjem posvetujejo o shranitvi sperme, saj lahko zdravljenje z melfalanom povzroči nepopravljivo neplodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Vplivov na sposobnost upravljanja vozil in strojev pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo, niso preučevali.

### **4.8 Neželeni učinki**

Nova klinična dokumentacija, ki bi jo lahko uporabili kot oporo za določitev pogostosti neželenih učinkov tega zdravila, ni na voljo. Pojavnost neželenih učinkov je lahko različna, odvisna je tako od indikacije in prejetega odmerka, kot tudi od morebitnega prejetega zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili.

Za določitev pogostnosti je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti  $\geq 1/10$ , pogosti  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , občasni  $\geq 1/1.000$  in  $< 1/100$ , redki  $\geq 1/10.000$  in  $< 1/1.000$ , zelo redki  $< 1/10.000$ , neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Neznana pogostnost	Sekundarna akutna mieloidna levkemija in mielodisplastični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	depresija kostnega mozga s posledično levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo
	Redki	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	Redki	alergijske reakcije <sup>1</sup> (glejte Bolezni kože in podkožja)
Žilne bolezni <sup>4</sup>	Neznana pogostnost	globoka venska tromboza, pljučna embolija <sup>4</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	intersticijski pnevmonitis in pljučna fibroza (tudi smrtni primeri)
Bolezni prebavil <sup>2</sup>	Zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska; stomatitis pri velikih odmerkih
	Redki	stomatitis pri standardnih odmerkih

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	bolezni jeter, in sicer od nenormalnih testov jetrne funkcije do kliničnih manifestacij, kot sta hepatitis in zlatenica
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	alopecija pri velikih odmerkih
	Pogosti	alopecija pri standardnih odmerkih
	Redki	makulopapulozni izpuščaj in srbenje (glejte Bolezni imunskega sistema)
Bolezni sečil	Pogosti	zvišana raven sečnine v krvi <sup>3</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	azoospermija, amenoreja

#### Opis izbranih neželenih učinkov

- Po prvem odmerku ali naslednjih odmerkih, še posebej po intravenskem dajanju, so občasno poročali o alergijskih reakcijah na melfalan, kot so urtikarija, edem, eksantem in anafilaktični šok. V povezavi s temi neželenimi učinki so redko poročali tudi o zastoju srca.
- O neželenih učinkih, povezanih s prebavili, kot sta navzea in bruhanje, so poročali pri do 30 % bolnikov, ki so prejeli standardne peroralne odmerke melfalana.
- Začasno pomembno zvišanje sečnine v krvi je bilo opaženo v zgodnjih fazah zdravljenja z melfalanom pri bolnikih z mielomom z okvaro ledvic.
- Klinično pomembni neželeni učinki, povezani z uporabo melfalana v kombinaciji s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom in v manjši meri melfalanom z lenalidomidom in prednizonom vključujejo: globoko vensko trombozo in pljučno embolijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi in znaki

Najverjetnejši zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki, povezani s prebavili, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko.

Glavni toksični učinek je zavorno delovanje na kostni mozeg, kar povzroči levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

### Zdravljenje

Po potrebi je potrebno uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj s primernimi transfuzijami krvi in trombocitov ter presoditi o morebitnem sprejemu bolnika v bolnišnico, zaščiti z zdravili proti okužbam in uporabi hematoloških rastnih faktorjev.

Specifični antidot ni poznan. Krvno sliko je potrebno skrbno nadzorovati še vsaj 4 tedne po primeru prevelikega odmerjanja, dokler se ne pojavijo znaki izboljšanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila in imunomodulatorji, antineoplastična zdravila, alkilirajoči citostatiki, analogi dušikovih iperitov, oznaka ATC: L01AA03.

### Mehanizem delovanja

Melfalan je dvofunkcionalna alkilirajoča učinkovina. Nastanek karbonijevih intermediatov iz obeh bis-2-kloretilnih skupin omogoča alkilacijo prek kovalentne vezave s 7-valentnim dušikom gvanina na DNA, ki ustvari navzkrižno vez med obema vijačnicama DNA in tako prepreči celično replikacijo.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Absorpcija melfalana je pri peroralni uporabi zelo variabilna, tako glede na čas prvega pojava zdravila v plazmi kot glede na največjo plazemsko koncentracijo.

V študijah absolutne biološke uporabnosti melfalana se je povprečna absolutna biološka uporabnost gibala od 56 do 85 %.

Za preprečitev variabilnosti absorpcije, povezane z mieloablativnim zdravljenjem, se zdravilo lahko uporablja intravensko.

V študiji, v kateri je sodelovalo 18 bolnikov, ki so peroralno prejeli melfalan v odmerku 0,2 do 0,25 mg/kg telesne mase, je plazemska koncentracija dosegla največjo vrednost (87 do 350 ng/ml) v 0,5 do 2 urah. Povprečni razpolovni čas izločanja je bil  $1,12 \pm 0,15$  ure.

Pri jemanju tablet Alkeran takoj po jedi se je podaljšal čas do pojava največjih koncentracij v plazmi, površina pod krivuljami odvisnosti plazemske koncentracije od časa pa zmanjšala za od 39 % do 54 %.

#### Porazdelitev

Melfalan kaže omejeno prehajanje krvno-možganske pregrade. Več raziskovalcev je preučevalo vsebnost zdravila v cerebrospinalnem likvorju, pri čemer niso našli merljivih



količin zdravila. Majhne koncentracije zdravila v cerebrospinalnem likvorju (~10 % plazemske koncentracije) so opazili le v eni študiji velikih odmerkov pri pediatrični populaciji.

Povprečni obseg vezave melfalana na beljakovine v plazmi je zelo spremenljiv (razpon: od 53 % do 92 %). Glavna vezavna beljakovina je serumski albumin, ki predstavlja približno 40- do 60-odstkov vezave na plazemske beljakovine, medtem ko  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein predstavlja približno 30-odstkov vezave na plazemske beljakovine. Kot kaže, se melfalan veže na eritrocite v konstantnem deležu 37 %, pri razponu koncentracij od 0,06 do 33  $\mu$ M. Po dajanju 10–200 mg/m<sup>2</sup> melfalana i.v. 84 bolnikom z multiplim mielomom, ne-Hodgkinovim limfomom in drugimi redkimi tumorji, je bil povprečni (SE) volumen porazdelitve v centralnem prostoru (V<sub>c</sub>) (izračunan na 70 kg mase) 18,26 (1,37) l oz. 0,26 (0,0196) l/kg (v razponu od 40–130 kg). Povprečni (SE) volumen porazdelitve v perifernem prostoru (V<sub>p</sub>) je znašal 15,1 (1,12) l.

### Izločanje

Pri 13 bolnikih, ki so melfalan prejeli peroralno v odmerku 0,6 mg/kg telesne mase, je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas izločanja  $90 \pm 57$  min. 11 % zdravila se je v 24 urah izločilo z urinom.

Pri 18 bolnikih, ki so melfalan prejeli peroralno v odmerku od 0,2 do 0,25 mg/kg telesne mase, je bil povprečni razpolovni čas izločanja  $1,12 \pm 0,15$  ure.

### Posebne skupine bolnikov

- *Okvara ledvic*

Pri okvari ledvic se očistek melfalana lahko zmanjša (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

- *Starejši*

Medsebojne odvisnosti med starostjo in očistkom melfalana ali končnim razpolovnim časom izločanja melfalana niso opazili (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksikologija

Študije enkratnega in ponavljajočih se odmerkov melfalana na živalih so pokazale učinke na organe z visoko ravno delitve celic, med njimi na kostni mozeg, limfatična tkiva, testise in sluznico prebavil.

### Mutagenost, kancerogenost

Melfalan deluje pri živalih mutageno.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost

V študijah reproduktivne toksičnosti v podganah se je enkratni odmerek melfalana izkazal za teratogenega. Ponavljajoči odmerki melfalana so v študijah reproduktivne toksičnosti povzročili toksičnost za mater ter prirojene anomalije mladičev. Enkratni odmerek melfalana

je pri mišjih samcih povzročil citotoksičnost in kromosomske aberacije moških spolnih celic. Po enkratnem odmerku melfalana se je velikost legla pri mišjih samicah izrazito zmanjšala. Po začasnem okrevanju se je velikost legla ponovno postopno zmanjšala, kar je posledica zmanjšanja števila foliklov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Niso znane.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Na tržišču so na voljo v steklenicah jantarjeve barve (steklo tipa III) z za otroke varno zaporko. Steklenice vsebujejo 25 filmsko obloženih tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### **Varno ravnanje s tabletami Alkeran**

Pri rokovanju s tabletami Alkeran je potrebno upoštevati smernice za ravnanje s citotoksičnimi zdravili v skladu z obstoječimi lokalnimi priporočili in/ali pravilniki.

Če je zunanji ovoj tablete nepoškodovan, pri rokovanju s tabletami Alkeran ni nevarnosti.

Tablet Alkeran se ne sme razpolavljati.

## **Uničevanje**

Tablete Alkeran je potrebno uničiti v skladu z ustreznimi lokalnimi predpisi za uničevanje citotoksičnih zdravil.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00141/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 02.07.1993  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 30.03.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.11.2022