

Příbalová informace: informace pro uživatele

**Alkeran 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
melphalanum**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek **Alkeran** a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Alkeran** používat
3. Jak se přípravek **Alkeran** používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek **Alkeran** uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Alkeran a k čemu se používá

Přípravek **Alkeran** obsahuje léčivou látku melfalan, která patří do skupiny léků nazývaných cytostatika a užívá se k léčbě některých druhů nádorových onemocnění. Účinkuje tak, že snižuje počty abnormálních buněk, které vytváří Vaše tělo.

Přípravek **Alkeran** se používá při:

- **mnohočetném myelomu** – zhoubného nádoru, který vzniká z buněk v kostní dřeni nazývaných plazmatické buňky. Plazmatické buňky pomáhají bojovat s infekcí a nemocemi tak, že produkují protilátky.
- **pokročilém neuroblastomu u dětí** – (zhoubný nádor postihující nervový systém)
- **maligním melanomu na končetině** – zhoubný nádor kůže
- **sarkomu měkkých tkání na končetině** – zhoubný nádor svalů, tukových a vazivových tkání, cév nebo jiných podpurných tkání těla

Zeptejte se svého lékaře, pokud chcete další vysvětlení k těmto onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Alkeran používat

Nepoužívejte přípravek Alkeran:

- jestliže jste alergický(á) na melfalan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku **Alkeran**, řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře, zda:

- budete nebo jste v nedávné době byl(a) očkovan(a). Důvodem je, že některé očkovací látky (například proti obrně, spalničkám, příušnicím a zarděnkám) u Vás mohou vyvolat infekci, pokud Vám budou podány během léčby přípravkem Alkeran.
- právě podstupujete nebo jste v nedávné době podstoupil(a) léčbu ozařováním (radioterapii) nebo chemoterapii,
- máte poruchu funkce ledvin,
- užíváte kombinovanou perorální (užívanou ústy) antikoncepci, tj. každá tableta Vaší antikoncepce obsahuje malé množství dvou různých ženských hormonů. Vzhledem k zvýšenému riziku vzniku krevních sraženin v cévách se u pacientek s mnohočetným myelomem nedoporučuje kombinovaná perorální antikoncepce. Měla byste přejít na tablety, které obsahují pouze progesteron, který zabraňuje dozrávání vajíčka (tj. desogestrel). Riziko vzniku krevních sraženin trvá po dobu 4-6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce.
- plánujete mít dítě. Důvodem je riziko genové toxicity (poškození genetické informace) a neplodnosti (viz Těhotenství, kojení a plodnost).

Alkeran může u malého počtu pacientů zvýšit riziko rozvoje jiných typů rakoviny (tzv. druhotných solidních nádorů), zejména pokud je podáván v kombinaci s lenalidomidem, thalidomidem a prednisonem. Lékař pečlivě zváží přínosy a rizika této léčby.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše zmíněného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Mějte na zřeteli, že v důsledku Vašeho základního onemocnění i léčiv užívaných k jeho léčbě může být snížena Vaše odolnost proti infekčním onemocněním a že vznik infekčního onemocnění může upozorňovat i na nadměrný útlum krvetvorby (viz bod 4). Při každém infekčním onemocnění (i běžné nemoci z nachlazení) proto neprodleně vyhledejte lékaře a upozorněte ho, že používáte přípravek Alkeran. Kromě běžných léčebných opatření bude u Vás pravděpodobně nutné provést i mimořádnou kontrolu krevního obrazu.

Pokud bude nutné, abyste podstoupil(a) chirurgický zákrok (operaci), sdělte svému lékaři nebo anesteziologovi, že používáte přípravek Alkeran

Při používání tohoto přípravku může dojít k poškození Vaší genetické informace nebo může dojít k vzniku jiného nádorového onemocnění.

Před zahájením léčby tímto přípravkem lékař u každého pacienta pečlivě zváží, zda očekávané přínosy této léčby převýší zvýšené riziko vzniku závažných onemocnění krve (leukemie) v budoucnosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Alkeran

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

- vakcíny obsahující živé oslabené organismy (viz Upozornění a opatření)
- kyselinu nalidixovou (antibiotikum užívané k léčbě infekcí močových cest)
- cyklosporin (používaný k prevenci odmítnutí orgánů nebo tkání po transplantaci nebo k léčbě určitých kožních onemocnění, jako je lupénka a ekzém, nebo k léčbě revmatoidní artritidy).
- u dětí, busulfan (protinádorový lék).

Vznik krevních sraženin

Pokud užíváte melfalan v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem, nejméně po dobu prvních 5 měsíců léčby byste měl(a) užívat přípravek bránící vzniku krevních sraženin. To je důležité zvláště v případě, že je u Vás vyšší riziko vzniku krevních sraženin. Lékař po pečlivém zhodnocení rozhodne, jaká opatření přijmout.

Pokud se u Vás vyskytnou krevní sraženiny (příznaky zahrnují bolest, otok, citlivost, teplotu kůže nebo zarudnutí postižené dolní končetiny, obvykle v lýtkovém svalu) nebo bolest na hrudi a potíže s dýcháním, okamžitě informujte svého lékaře, protože Vaše léčba musí být přerušena a musí se zahájit standardní preventivní léčba krevních sraženin. Jakmile dojde ke zvládnutí této příhody, lékař rozhodne, zda byste měl(a) znovu zahájit užívání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

V době, kdy se Vy nebo Váš partner léčíte tímto přípravkem, je nutné používat spolehlivou a účinnou antikoncepci, aby nedošlo k otěhotnění (viz Upozornění a opatření). Otěhotníte-li v průběhu léčby přípravkem Alkeran, ihned o tom informujte svého lékaře.

Během léčby a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby mají pacientky používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody.

Během léčby a po dobu tří měsíců po ukončení léčby mají pacienti (muži) používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody.

Přípravek Alkeran může působit na vaječníky nebo sperma a může způsobit neplodnost (nemožnost mít dítě). U žen může dojít k zastavení menstruace (amenorea) a u mužů k úplné nepřítomnosti spermií (azoospermie). Přípravek Alkeran může způsobit poškození genetické informace v lidských spermiích a způsobit tak vrozené vady u dětí pacientů, kteří byli tímto přípravkem léčeni. Proto je vhodné, abyste se před zahájením léčby poradil s lékařem o možnosti konzervace spermií, jelikož následkem léčby může dojít k trvalé neplodnosti.

Ženy používající přípravek Alkeran nesmí kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek neovlivňuje pozornost a schopnost soustředění, ale v případě výskytu nežádoucích účinků se o vhodnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Alkeran obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,32 mmol (53,4 mg) sodíku v injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Alkeran obsahuje ethanol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5% obj. alkoholu, což odpovídá 10 ml piva nebo 4,2 ml vína. Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Přípravek Alkeran obsahuje propylenglykol.

Může způsobit příznaky opilosti.

3. Jak se přípravek Alkeran používá

Přípravek Alkeran Vám může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.

Přípravek Alkeran lze podat:

- infuzí do žíly (kapačka)
- perfuzí (průtok) konkrétní části těla podáním do tepny

Množství přípravku Alkeran závisí na:

- Vaší tělesné hmotnosti nebo ploše povrchu těla (vypočítá se z Vaší výšky a tělesné hmotnosti)
- jiných léčích, které užíváte
- Vašem onemocnění a celkovém zdravotním stavu
- Vašem věku

Dávka může někdy být změněna, pokud jste starší osoba nebo máte poruchu funkce ledvin. Během používání melfalanu Vám lékař bude pravidelně provádět krevní testy, aby zkontroloval počet krvinek ve Vaší krvi. Podle výsledků pak lékař může upravit Vaši dávku.

Jestliže jste použil(a) více nebo méně přípravku Alkeran, než jste měl(a)

Přípravek Alkeran Vám bude podávat lékař, je tedy nepravděpodobné, že by Vám byla podána příliš velká nebo malá dávka. Pokud se domníváte, že Vám byla podána příliš velká dávka nebo jste dávku vynechal(a), řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo navštivte nemocnici:

- alergická reakce, jejímiž známkami mohou být:
 - vyrážka nebo kopřivka kdekoli na těle, svědění
 - otok obličeje, očních víček nebo rtů
 - náhlá dušnost nebo obtíže s dýcháním
 - mdloby

- jakékoliv příznaky infekce (například bolest v krku, bolest v ústech nebo potíže s močovými cestami, horečka)
- jakékoliv nečekané podlitiny nebo krvácení nebo pocit extrémní únavy dušnost nebo pocit na omdlení (mžítka před očima, točení hlavy apod.), protože by to mohlo znamenat, že se vytváří příliš málo některých krvinek
- pokud se náhle necítíte dobře (i při normální teplotě)
- pokud cítíte bolest, ztuhlost nebo slabost svalů a Vaše moč je tmavší než obvykle nebo je hnědé či červené barvy – pokud Vám byl přípravek Alkeran podán přímo do horní nebo dolní končetiny.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků při užívání přípravku Alkeran, informujte svého lékaře:

Velmi časté (postihuje více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu krvinek a krevních destiček
- pocit na zvracení (nevolnost), zvracení a průjem
- vředy v ústech – při vysokých dávkách přípravku Alkeran
- vypadávání vlasů – při vysokých dávkách přípravku Alkeran
- mravenčení, brnění nebo pocit tepla v místě, kam byla podána injekce přípravku Alkeran
- svalové problémy jako úbytek a bolest – při podání přípravku Alkeran přímo do horní nebo dolní končetiny

Časté (postihuje méně než 1 z 10 osob)

- vypadávání vlasů – při obvyklých dávkách přípravku Alkeran
- svalový problém, který může způsobovat bolest, napětí, palčivá bolest, pálení nebo necitlivost – nazývaný kompartmentový syndrom. K tomu může dojít, pokud Vám je podán přípravek Alkeran přímo do horní nebo dolní končetiny

Vzácné (postihuje méně než 1 z 1 000 osob)

- onemocnění, při němž máte malý počet červených krvinek, jelikož jsou předčasně ničeny – kvůli tomu můžete pociťovat velkou únavu, dušnost a závratě a může to způsobovat bolesti hlavy nebo žluté zbarvení Vaší kůže nebo očí
- plicní problémy, které u Vás mohou vyvolávat kašel nebo sípání a obtíže s dýcháním
- porucha funkce jater, která se může projevit v krevních testech nebo vyvolat žloutenku (zežloutnutí bělma očí a kůže)
- vředy v ústech – při normálních dávkách přípravku Alkeran
- kožní vyrážka nebo svědění kůže

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- leukemie – rakovina krve
- u žen: nedostavuje se menstruace (amenorea)
- u mužů: nepřítomnost spermií v semeni (azoospermie)
- odumření svalové tkáně (nekróza svalů)
- rozpad svalových vláken (rabdomyolýza)
- krevní sraženiny v žilách (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí dolní končetiny), které mohou putovat žilním řečištěm do plic a zapříčinit bolest na hrudi a dýchací potíže. Jestliže zpozorujete některý z těchto příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.
- akutní poškození ledvin – selhání ledvin (významné snížení funkce ledvin), které nastane v krátkém čase

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Alkeran uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za „EXP“.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Alkeran obsahuje

Léčivou látkou je melphalanum. Jedna injekční lahvička obsahuje melphalanum 50 mg.

Pomocnými látkami jsou povidon a kyselina chlorovodíková 35%.

Před podáním injekce se melfalan rozpustí v rozpouštědle. Rozpouštědlo obsahuje vodu pro injekci, dihydrát citronanu sodného, propylenglykol a ethanol 96%.

Jak přípravek Alkeran vypadá a co obsahuje toto balení

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Alkeran a jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem pro přípravek Alkeran.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,

Dublin 24,

Irsko

Výrobci:

Cenexi – Laboratories Thissen S.A., Rue de la Papyree 2-4-6, Braine-L'Alleud, 1420, Belgie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 28. 2. 2025

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci na telefonu: 00420 228 880 774

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Alkeran 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Terapeutické indikace

Injekční přípravek Alkeran aplikovaný arteriální perfuzí je indikován k terapii:

- lokalizovaného maligního melanomu končetin;
- lokalizovaného sarkomu měkkých tkání končetin.

Injekční přípravek Alkeran aplikovaný intravenózně v konvenčním dávkování je indikován k terapii:

- mnohočetného myelomu;

Injekční přípravek Alkeran aplikovaný intravenózně ve vysoké dávce je indikován k terapii:

- mnohočetného myelomu (s autologní transplantací kostní dřeně nebo bez ní);
- pokročilého neuroblastomu v dětském věku;

Dávkování a způsob podání

Obecné zásady

Alkeran je cytotoxické léčivo patřící do skupiny alkylačních činidel. Předepisovat ho mají pouze lékaři se zkušenostmi s podáváním cytostatik.

Protože Alkeran působí myelosupresivně, je nezbytné během terapie často kontrolovat krevní obraz a v případě nutnosti přerušit nebo upravit dávkování.

Ve všech indikacích se přípravek používá v monoterapii nebo v kombinované terapii a dalšími cytostatiky.

Dávkování

Mnohočetný myelom

Přípravek Alkeran se aplikuje intermitentním způsobem, samotný nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivy. Byly použity dávky v rozmezí od 8 do 30 mg/m² plochy povrchu těla, podávané v intervalech 2 až 6 týdnů. Řada léčebných režimů kromě toho zahrnovala aplikaci prednisonu. O přesných podrobnostech léčebných protokolů je třeba se informovat v odborné literatuře.

Při použití v monoterapii je typickým intravenózním dávkovacím schématem podání 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti (16 mg/m² plochy povrchu těla), opakované ve vhodných intervalech (např. každé 4 týdny), jejichž délka ale musí stačit k zotavení krevního obrazu v periferní krvi.

Vysokodávkové režimy obvykle využívají jednorázovou i.v. dávku 100 až 200 mg/m² plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti), ovšem po dávkách vyšších než 140 mg/m² plochy povrchu těla je nezbytná autologní transplantace kostní dřeně. U pacientů s renální dysfunkcí se má dávka snížit o 50 % (viz *Porucha funkce ledvin*).

S ohledem na těžkou myelosupresi vyvolávanou vysokodávkovou injekcí přípravku Alkeran má být tento způsob léčby vyhrazen specializovaným pracovištím, vybaveným odpovídajícím zařízením, a prováděn jen zkušenými lékaři.

Maligní melanom

Hypertermická regionální perfuze přípravkem Alkeran byla použita jako adjuvantní léčba k chirurgické terapii maligního melanomu v časném stadiu a jako paliativní léčba pokročilé, ale lokalizované formy této nemoci.

O podrobnostech perfuzní techniky a o použitém dávkování je třeba se informovat v odborné literatuře.

Typické dávkovací rozmezí při perfuzi horní končetiny se pohybuje mezi 0,6 – 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a při perfuzi dolní končetiny mezi 0,8-1,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Sarkom měkkých tkání

Hypertermická regionální perfuze přípravkem Alkeran byla použita v léčení všech stadií lokalizovaného sarkomu měkkých tkání, obvykle v kombinaci s chirurgickou léčbou.

Alkeran byl v této indikaci podáván také v kombinaci s aktinomycinem D; o podrobnostech dávkovacích režimů je třeba se informovat v odborné literatuře.

Typické dávkovací rozmezí při perfuzi horní končetiny se pohybuje mezi 0,6 – 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a při perfuzi dolní končetiny mezi 1,0 -1,4 mg/kg tělesné hmotnosti

Pokročilý neuroblastom v dětském věku

Byly použity dávky 100 až 240 mg/m² plochy povrchu těla (někdy rozdělené do stejně velkých dílčích dávek, podaných ve třech po sobě jdoucích dnech) společně s autologní transplantací kostní dřeně, v některých případech ještě v kombinaci s radioterapií a/nebo s jinými cytotoxickými léčivy.

Parenterální podání

S výjimkou případů, kdy je indikována regionální arteriální perfuze, je přípravek Alkeran určen pouze k intravenóznímu podání.

Intravenózní podání injekčního roztoku přípravku Alkeran se doporučuje realizovat jeho pomalým vstříknutím do rychle běžící i.v. infuze cestou očištěného injekčního konektoru („portu“).

Není-li přímé vstříknutí do rychle běžící infuze vhodné, lze injekční roztok podat po jeho předchozím zředění v nosném infuzním roztoku intravenózní infuzí z infuzního vaku.

Injekční přípravek Alkeran není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu, a proto se doporučuje, aby se při jeho aplikaci používal POUZE fyziologický roztok (0,9% infuzní roztok chloridu sodného).

Jestliže se připravený injekční roztok přípravku Alkeran dále ředí mísením s infuzním roztokem, klesá jeho stabilita, přičemž rychlost degradace se rychle zvyšuje se stoupající teplotou. Provádí-li se aplikace při pokojové teplotě (přibližně 25 °C), neměla by od přípravy (rekonstituce) injekčního roztoku do dokončení infuzního podání uplynout doba delší než 1,5 hodiny.

Je nutné věnovat zvláštní péči tomu, aby se zabránilo paravenóznímu podání. V případě špatné přístupnosti periferních žil je třeba zvážit možnost podání centrálním žilním katetrem.

Vysoké dávky přípravku Alkeran - ať ve spojitosti s autologní transplantací kostní dřeně nebo bez ní - se doporučuje podávat centrálním žilním katetrem.

Při regionální arteriální perfuzi je třeba postupovat podle podrobného návodu v odborné literatuře.

Pediatrická populace

Vysoké dávky injekčního přípravku Alkeran ve spojení s autologní transplantací kostní dřeně byly použity u dětí s neuroblastomem; v této situaci se používají dávkovací schémata vycházející z plochy povrchu těla. (Viz výše Pokročilý neuroblastom v dětském věku.)

Alkeran v konvenčním dávkovém rozmezí je jen zřídka indikován u dětí. Přesné pokyny pro dávkování u dětí nelze poskytnout.

Starší pacienti

Třebaže Alkeran v konvenčním dávkování bývá často aplikován starším pacientům, specifické informace týkající se jeho podávání této skupině pacientů nejsou k dispozici.

Zkušenosti s podáváním přípravku Alkeran u starších pacientů jsou omezené. Před aplikací vysoké dávky injekčního přípravku Alkeran starším pacientům je třeba věnovat pozornost zajištění adekvátního celkového stavu nemocného a dostatečných funkcí orgánů. Při hodnocení farmakokinetiky melfalanu nebyl prokázán vztah mezi věkem pacienta a clearance melfalanu nebo terminálním eliminačním poločasem melfalanu. Na základě omezených údajů, které jsou k dispozici, není u starších pacientů dostávajících melfalan v intravenózní formě nutná žádná specifická úprava dávkování a je doporučena běžná současná praxe úpravy dávkování na základě celkového stavu pacienta a podle stupně vyvolané myelosuprese.

Porucha funkce ledvin

Při renální dysfunkci klesá clearance melfalanu, i když je sama o sobě variabilní.

Používá-li se přípravek Alkeran v konvenčním i.v. dávkování (od 8 do 40 mg/m² plochy povrchu těla), doporučuje se u pacientů se středně těžkou až těžkou renální dysfunkcí snížit úvodní dávku o 50 % a další dávkování stanovit podle stupně myelosuprese.

U vysokých i.v. dávek přípravku Alkeran (od 100 do 240 mg/m² plochy povrchu těla) závisí potřeba redukce dávky na stupni renální dysfunkce, na tom, zda bude prováděna autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně, a na terapeutických požadavcích. Jako vodítko lze uvést, že při středně těžké až těžké renální dysfunkci {při hodnotě clearance ⁵¹Cr-EDTA (*chromii*[⁵¹Cr] edetas) od 50 do 30 ml/min} bývá obvyklé snížení dávky o 50 %. Nezbytná je rovněž adekvátní hydratace a forsírovaná diuréza. U pacientů s ještě těžší renální dysfunkcí {při hodnotě clearance ⁵¹Cr-EDTA (*chromii*[⁵¹Cr] edetas) nižší než 30 ml/min} se vysoké dávky přípravku Alkeran nedoporučují.

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Alkeran je účinné cytotoxické léčivo určené k použití pod dozorem lékařů majících zkušenosti s podáváním takovýchto léčiv.

Imunizace živými vakcínami může u imunokomprimovaných pacientů potenciálně způsobit infekci. Imunizace živými vakcínami se proto u pacientů léčených přípravkem Alkeran nedoporučuje.

Kdyby byl injekční roztok Alkeran podán paravenózně, mohl by způsobit lokální poškození tkáně, a proto se nemá podávat přímou injekcí do periferní žíly.

Aplikace vysokých dávek injekčního přípravku Alkeran - vzhledem k rizikům, jež obnáší, a k vysokým požadavkům na podpůrnou péči - má být vyhrazena specializovaným pracovištím, vybaveným odpovídajícím zařízením, a mají ji provádět jen zkušení lékaři.

U pacientů, jimž se podává vysoká dávka injekčního přípravku Alkeran, se má zvážit profylaktická aplikace antibiotik a podle potřeby podání krevních produktů. V období

bezprostředně následujícím po podání vysoké dávky tohoto přípravku se má udržovat vysoká diuréza vydatnou hydratací a forsírovanou diurézou.

Před podáním vysoké dávky injekčního přípravku Alkeran je třeba věnovat pozornost zajištění adekvátního celkového stavu nemocného a dostatečných funkcí orgánů.

Tromboembolické příhody

Léčba melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem je spojena se zvýšeným rizikem žilního tromboembolismu, tromboprofylaxe má být podávána nejméně po dobu prvních 5 měsíců léčby, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory. Rozhodnutí o užívání antitrombotických profylaktických opatření by mělo následovat po pečlivém zhodnocení skrytých rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

Pokud u pacienta dojde k jakékoli tromboembolické příhodě, je nutné léčbu přerušit a zahájit standardní antikoagulační léčbu. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí případných komplikací tromboembolické příhody může být znovu zahájeno podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem, nebo thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem v původní dávce a léčebném režimu. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

Sledování

Protože Alkeran působí silně myelosupresivně, je nezbytné provádět časté pravidelné kontroly krevního obrazu, aby se předešlo možnosti nadměrné myelosuprese a riziku ireverzibilní aplazie kostní dřeně.

Pokles počtu krevních elementů může pokračovat i po zastavení aplikace přípravku Alkeran, a proto je jeho aplikaci nutné dočasně přerušit hned po zjištění prvních známek abnormálně velkého poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů.

U pacientů, kteří nedávno podstoupili jinou chemoterapii nebo radioterapii, je při použití přípravku Alkeran nutná zvláštní opatrnost s ohledem na zvýšenou myelotoxicitu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální dysfunkcí, kteří mohou mít i uremickou supresi kostní dřeně, může být snížena clearance melfalanu, což si může vynutit redukci dávek přípravku Alkeran. Tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat.

Použití vysokých dávek melfalanu může u pacientů způsobit akutní poškození ledvin, zejména u pacientů s již přítomnou poruchou funkce ledvin a potenciálními rizikovými faktory pro snížení funkce ledvin (např. současné užívání nefrotoxických léků, amyloidóza atd.).

U pacientů s mnohočetným myelomem a poruchou funkce ledvin byl v počátečních stádiích terapie melfalanem pozorován přechodný významný vzestup koncentrace močoviny v krvi.

Mutagenita

U pacientů léčených tímto přípravkem byly pozorovány chromozomální aberace.

Kancerogenita (druhá primární malignita)

- Akutní myeloidní leukémie (AML) a myelodysplastické syndromy (MDS)

U melfalanu, stejně jako ostatních alkylačních činidel, byly hlášeny leukemogenní účinky, zejména u starších pacientů po dlouhodobé kombinované terapii nebo radioterapii. Po

melfalanové terapii amyloidózy, maligního melanomu, mnohočetného myelomu, makroglobulinémie, syndromu chladových aglutininů a ovariálního karcinomu byly hlášeny případy akutní leukemie.

Porovnáním souboru pacientek s ovariálním karcinomem léčených alkylačními léčivými se souborem pacientek se stejnou diagnózou, které ale nebyly léčeny tímto typem léčiv, bylo zjištěno, že použití alkylačních léčiv (včetně melfalanu) významně zvýšilo výskyt akutní leukemie.

Před zahájením léčby musí být leukemogenní rizika (AML a MDS) v rovnováze s potenciálním terapeutickým přínosem, a to zejména v případě, zvažuje-li se užívání melfalanu v kombinaci s thalidomidem nebo lenalidomidem a prednisonem, neboť bylo prokázáno, že tyto kombinace zvyšují leukemogenní riziko.

– Solidní tumory

Použití alkylačních látek bylo spojeno s vývojem druhé primární malignity (DPM). Zejména užívání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem a v menší míře s thalidomidem a prednisonem bylo spojeno se zvýšeným rizikem solidní DPM u starších pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem.

Charakteristika pacientů (např. věk, etnická příslušnost), primární indikace a způsoby léčby (např. radiační terapie, transplantace), stejně jako rizikové faktory životního stylu (např. užívání tabáku) musí být zhodnoceny před podáním melfalanu.

Antikoncepce

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilního tromboembolismu u pacientů podstupujících léčbu melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo v kombinaci s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem se nedoporučuje užívání kombinované perorální antikoncepce. Jestliže pacientka v současné době užívá kombinovanou perorální antikoncepci, měla by přejít na jinou účinnou a spolehlivou antikoncepci. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4-6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce.

U žen se doporučuje během léčby a po dobu šesti měsíců po jejím ukončení používat antikoncepci (viz Fertilita, těhotenství a kojení níže).

Pacienti (muži) mají během léčby a po dobu tří měsíců po jejím ukončení používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody (viz Fertilita, těhotenství a kojení níže).

Fertilita

Vzhledem k možnosti nevratné neplodnosti v důsledku léčby melfalanem se mají pacienti (muži) před zahájením léčby poradit o konzervaci spermatu (viz Fertilita, těhotenství a kojení níže).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,32 mmol (53,4 mg) sodíku v injekční lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 % obj. alkoholu, což odpovídá 10 ml piva nebo 4,2 ml vína. Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol. Může způsobit příznaky opilosti.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunizace živými vakcínami

Imunizace živými vakcínami se u imunokomprimovaných pacientů nedoporučuje.

Kyselina nalidixová

Souběžné podání kyseliny nalidixové s vysokou i.v. dávkou melfalanu bylo příčinou úmrtí u pediatrické populace následkem hemoragické enterokolitidy.

Busulfan

U dětské populace bylo u režimu busulfan-melfalan hlášeno, že podávání melfalanu méně než 24 hodin po poslední perorální dávce busulfanu může mít vliv na rozvoj toxicit.

Cyklosporin

U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně podmíněnou vysokou i.v. dávkou melfalanu a jimž byl poté podán cyklosporin k prevenci reakce štěpu proti hostiteli, bylo popsáno narušení renální funkce.

Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Pacientky mají během léčby a po dobu šesti měsíců po jejím ukončení používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody.

Pacienti (muži) mají během léčby a po dobu tří měsíců po jejím ukončení používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody.

Konečné rozhodnutí ohledně prodloužení doby používání antikoncepce má učinit lékař a/nebo pacient(ka) (viz Zvláštní opatření a upozornění pro použití výše).

Těhotenství

Jestliže je některý z partnerů léčen přípravkem Alkeran, je třeba – stejně jako při každé jiné cytotoxické terapii – zajistit účinnou antikoncepci.

V průběhu těhotenství, zejména v prvním trimestru, je třeba se, pokud možno, vyhnout podávání melfalanu. V každém jednotlivém případě je nutné zvážit poměr mezi potenciálním ohrožením plodu a očekávaným přínosem pro matku.

Teratogenita

Stejně jako ostatní cytotoxická léčiva je přípravek Alkeran potenciálně teratogenní. Melfalan je mutagenní a může způsobit poškození genetické informace v lidských spermiích a způsobit tak vrozené vady u potomků pacientů, kteří jím byli léčeni.

Kojení

Matky léčené přípravkem Alkeran nesmí kojit.

Fertilita

U premenopauzálních žen melfalan způsobuje supresi ovariální funkce, což má u významného počtu léčených pacientek za následek amenoreu.

V několika studiích na zvířatech bylo zjištěno, že melfalan může mít nežádoucí účinky na spermatogenezi. Proto existuje možnost, že Alkeran způsobí u pacientů (mužů) přechodnou nebo trvalou sterilitu. Doporučuje se, aby muži léčení melfalanem před zahájením léčby konzultovali možnost konzervace spermií, jelikož existuje možnost nezvratné neplodnosti následkem léčby melfalanem (viz Zvláštní opatření a upozornění pro použití výše)..

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při používání tohoto přípravku není známo negativní ovlivnění činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

Nežádoucí účinky

V současnosti nejsou k dispozici aktuální klinické informace pro tento léčivý přípravek, které by umožňovaly stanovení četnosti nežádoucích účinků. Frekvence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na indikaci a užívané dávce a také v závislosti na kombinaci s dalšími léčivy.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle četnosti na základě následující klasifikace:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Sekundární akutní myeloidní leukémie a myelodysplastický syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii, trombocytopenii a anémii
	Vzácné	Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita ¹ (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění a plicní fibróza (včetně fatálních případů)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení ² , průjem ² , stomatitida ² při vysokých dávkách
	Vzácné	Stomatitida ² při konvenčních dávkách
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Jaterní onemocnění (změny funkčních jaterních testů až klinická manifestace jako hepatitida a žloutenka); venookluzivní onemocnění po vysokých dávkách
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie při vysokých dávkách
	Časté	Alopecie při konvenčních dávkách
	Vzácné	Makulopapulózní exantém a pruritus (viz Poruchy imunitního systému)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně ³	Velmi časté	Svalová atrofie, svalová fibróza, myalgie
	Časté	Kompartmentový syndrom
	Není známo	Svalová nekróza, rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Akutní poškození ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Azoospermie, amenorea
Cévní poruchy	Není známo	Hluboká žilní trombóza a plicní embolie ⁵
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Subjektivní a přechodný pocit horka a/nebo parestézie v místě aplikace; horečka
Vyšetření (po izolované perfuzi končetiny)	Velmi časté	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi ⁴

1. Po úvodní i po opakované aplikaci melfalanu, zejména po jeho i.v. podání, byly ojediněle hlášeny alergické reakce jako kopřivka, edém, exantémy a anafylaktický šok. V souvislosti s těmito nežádoucími účinky byla vzácně hlášena i srdeční zástava.

2. Výskyt průjmů, zvracení nebo stomatitidy představuje toxicitu limitující dávku u pacientů, kterým je podána vysoká i.v. dávka přípravku Alkeran v kombinaci s autologní transplantací kostní dřeně. Zdá se, že předléčení cyklofosfamidem snižuje závažnost gastrointestinálních poruch vyvolaných vysokými dávkami přípravku Alkeran.
3. Pouze s infuzí melfalanu po podání regionální perfuze v končetině.
4. Dočasné významné zvýšení močoviny v krvi bylo pozorováno v časných stádiích léčby melfalanem u pacientů s mnohočetným myelomem s poruchou funkce ledvin.
5. Klinicky významné nežádoucí účinky spojené s používáním melfalanu v kombinaci s thalidomidem a prednisonem, nebo dexamethasonem a v menší míře u melfalanu s lenalidomidem a prednisonem patří: hluboká žilní trombóza a plicní embolie.

Předávkování

Příznaky a známky

Bezprostředními příznaky akutního předávkování jsou nauzea a vomitus. Může následovat poškození sliznice gastrointestinálního traktu. Po předávkování byla hlášena diaree, někdy hemoragická. Hlavním toxickým příznakem je útlum kostní dřeně, který vede k leukopenii, trombocytopenii a anémii.

Léčba

V případě potřeby se mají zahájit obecná podpůrná opatření spolu s vhodnými transfuzemi krve a trombocytů a zvážit hospitalizaci a aplikaci antibiotik a hematopoetických růstových faktorů.

Specifické antidotum neexistuje. Pravidelně a v krátkých intervalech je nutné pečlivě sledovat krevní obraz až do jeho zotavení, nejméně však po dobu 4 týdnů po předávkování.

Inkompatibility

Injekční přípravek Alkeran není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu.

Doba použitelnosti

3 roky.

Po naředění ihned spotřebovat.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezpečná manipulace

Přípravek Alkeran má k podání připravovat lékárník dobře obeznámený s vlastnostmi tohoto přípravku a s požadavky na bezpečné zacházení s ním, nebo má mít nad přípravou přímý dozor.

Přípravek Alkeran má být připravován k aplikaci v aseptické jednotce lékárny, vybavené vhodným boxem s vertikálním laminárním prouděním vzduchu. Tam, kde toto vybavení není k dispozici, se má injekce Alkeran připravovat ve zvláštní místnosti (přípravně) lůžkového nebo ambulantního oddělení.

Osoby, které injekce připravují k použití nebo s nimi manipulují, při tom musejí mít nasazeny tyto ochranné prostředky:

- rukavice na jedno použití, zhotovené z chirurgického latexu nebo z polyvinylchloridu vhodné kvality (pryžové rukavice nejsou dostačující);
- chirurgickou obličejovou masku vhodné kvality;
- ochranné brýle, které je po použití nutné důkladně umýt vodou;

- zástěru na jedno použití.

V aseptických zařízeních se vyžaduje použití dalších vhodných pomůcek.

Dojde-li ke kontaminaci okolního prostředí (rozsypaním nebo rozlitím byt' i malého množství přípravku), je nutné rozsypaný nebo rozlitý přípravek neprodleně setřít (osoba, která to provádí, při tom musí mít vhodný ochranný oděv) zvlhčenými papírovými ručníky (osuškami) na jedno použití a ty po použití odhodit do sběrného obalu (pytle nebo pevné nádoby) určeného pro vysoce nebezpečný odpad a zlikvidovat v souladu s platnými místními právními předpisy. Kontaminované plochy mají být umyty velkým množstvím vody.

Přijde-li injekční roztok do styku s kůží, je nutné zasažené místo neprodleně důkladně umýt mýdlem a velkým množstvím studené vody.

Přijde-li Alkeran do styku s očima, je OKAMŽITĚ nutné provést výplach očí sterilním izotonickým roztokem chloridu sodného a neprodleně vyhledat (přivolat) lékařskou pomoc. Není-li k dispozici sterilní izotonický roztok chloridu sodného, lze k výplachu očí použít velké množství vody.

Likvidace

Ostré předměty, např. injekční jehly, stříkačky, aplikační soupravy a lahvičky, se odkládají k likvidaci do pevných nádob označených vhodným výstražným symbolem. Osoby odstraňující tyto předměty musejí být obeznámeny s bezpečnostními opatřeními, která je nutné dodržovat, a nebezpečný materiál se má pokud možno zničit spalováním. Veškerá likvidace musí být v souladu s platnými místními právními předpisy nebo s regulačními požadavky místních oprávněných autorit.

Příprava injekčního roztoku Alkeran

Injekční roztok Alkeran se má připravovat rekonstitucí lyofilizovaného prášku přiloženým rozpouštědlem (ředidlem) ZA POKOJOVÉ TEPLOTY.

K lyofilizovanému prášku se přidá najednou 10 ml tohoto rozpouštědla a obsah lahvičky se hned začne protřepávat a protřepává se, dokud nevznikne čirý roztok. Takto připravený roztok obsahuje v 1 ml ekvivalent 5 mg bezvodého melfalanu a má hodnotu pH přibližně 6,5.

Injekční roztok přípravku Alkeran má omezenou stabilitu, a proto se musí připravovat těsně před aplikací. Jakékoli množství zbylého, nepoužitého roztoku je nutné zlikvidovat.

Rekonstituovaný roztok se nesmí ukládat do chladničky, protože by došlo k precipitaci.

Jestliže se připravený roztok injekčního přípravku Alkeran dále ředí mísením s infuzním roztokem, klesá jeho stabilita a rychlost degradace se rychle zvyšuje se stoupající teplotou. Provádí-li se aplikace při pokojové teplotě (přibližně 25 °C), neměla by od rekonstituce injekčního roztoku do dokončení infuzního podání uplynout doba delší než 1,5 hodiny.

Pokud se v rekonstituovaném injekčním roztoku nebo v jeho dále zředěném infuzním roztoku objeví jakýkoli viditelný zákal nebo pokud dojde ke krystalizaci, nesmí se takový roztok podat a musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.