

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Melphalan medac 50 mg injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Melphalan medac toimitetaan yksittäispakkauksessa, joka sisältää melfalaanihydrokloridia sisältävän kuiva-aineinjektiopullon (vastaa 50 mg melfalaania) sekä injektiopullon, joka sisältää 10 ml liuotinta.

Kun injektiopullon sisältämä kuiva-aine liuotetaan 10 ml:aan liuotinta, tuloksena oleva liuos sisältää 5 mg/ml vedetöntä melfalaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi liuotininjektiopullo sisältää 53 mg natriumia natriumsitraattina, 0,52 ml (0,4 g) etanolia ja 6,0 ml propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine: luonnonvalkoinen tai vaaleanruskea pakastekuivattu jauhe.

Liuotin: kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Käyttövalmiin liuoksen pH on 6,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melphalan medac on tavanomaisella laskimonsisäisellä annoksella tarkoitettu multipelin myelooman ja pitkälle edenneen munasarjasyövän hoitoon.

Melphalan medac suurella laskimonsisäisellä annoksella, joko hematopieettisen kantasolusiirron kanssa tai ilman kantasolusiirtoa, on tarkoitettu multipelin myelooman ja lasten neuroblastooman hoitoon.

Melphalan medac alueellisena valtimoperfuusiona annettuna on tarkoitettu raajojen paikallisen pahanlaatuisen melanooman ja raajojen pehmytkudosarkooman hoitoon.

Edellä mainituissa käyttöaiheissa Melphalan medac -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Melphalan medacia saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta pahanlaatuisten sairauksien hoidosta. Koska melfalaani on myelosuppressiivinen lääkeaine, verisolujen määrä tulee tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana. Annostusta tulee viivästyttää tai muuttaa tarvittaessa. Melphalan medacia tulee käyttää vain huolellisen hematologisen valvonnan alaisena. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä laskee epätavallisesti, hoito on keskeytettävä väliaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Annostus

Parenteraalinen antotapa

Melphalan medacon tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon ja alueellisena valtimoperfuusiona. Melphalan medac -valmistetta ei pidä antaa ilman hematopoeettista kantasoluhoidoa annoksen ollessa yli 140 mg/m².

Multippeli myelooma

Melphalan medac -valmistetta annetaan jaksoittain joko monoterapiana tai yhdessä muiden sytostaattien kanssa. Prednisonin antaminen on sisällytetty myös useisiin hoito-ohjelmiin.

Monoterapiana tyypillinen laskimonsisäinen melfalaanin annostusohjelma on 0,4 mg/painokilo (16 mg/m² kehon pinta-alaa kohti) asianmukaisin väliajoin toistettuna (esim. 4 viikon välein) edellyttäen, että perifeerisen veren solumäärä on palautunut tänä aikana.

Suuren annoksen hoito-ohjelmissä käytetään yleensä yksittäisiä laskimonsisäisiä annoksia, jotka ovat 100–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohti (noin 2,5–5,0 mg/painokilo), mutta hematopoeettinen kantasoluhoido on välttämätöntä 140 mg/m² ylittävien annosten jälkeen. Lisäksi suositellaan nesteytystä ja tehostettua diureesia.

Munasarjan adenokarsinooma

Monoterapiana laskimoon usein käytetty annos on 1 mg/painokilo (noin 40 mg/m² kehon pinta-alaa kohti) neljän viikon välein annettuna.

Muihin sytostaatteihin yhdistettynä on käytetty laskimonsisäisiä annoksia välillä 0,3–0,4 mg/painokilo (12–16 mg/m² kehon pinta-alaa kohti) 4–6 viikon välein.

Pitkälle edennyt neuroblastooma

Annoksia 100–240 mg/m² kehon pinta-alaa kohti (joskus jaettuna tasan kolmelle peräkkäiselle päivälle) yhdessä hematopoeettisen kantasoluhoidon kanssa on käytetty joko yksinään tai yhdessä sädehoidon ja/tai muiden sytostaattien kanssa.

Pahanlaatuinen melanooma

Melfalaania hypertermisenä alueellisena perfuusiona on käytetty adjuvanttina leikkauksessa varhaisen pahanlaatuisen melanooman hoitoon ja pitkälle edenneen mutta paikallisen sairauden palliatiiviseen hoitoon. Perfuusiotekniikkaa ja käytettävää annosta koskevat tiedot on tarkistettava tieteellisestä kirjallisuudesta. Tyypillinen annosalue yläraajojen perfuusioille on 0,6–1,0 mg/painokilo ja alaraajojen perfuusioille 0,8–1,5 mg/painokilo.

Pehmytkudossarkooma

Melfalaania hypertermisenä alueellisena perfuusiona on käytetty paikallisen pehmytkudossarkooman kaikkien vaiheiden hoidossa, yleensä yhdessä leikkaushoidon kanssa. Tyypillinen annosalue yläraajojen perfuusioille on 0,6–1,0 mg/painokilo ja alaraajojen perfuusioille 1–1,4 mg/painokilo.

Pediatriset potilaat

Melfalaania käytetään tavanomaisella annoksella lapsilla vain harvoin, eikä annostusohjeita voida antaa. Suuria injektiona annettavia melfalaaniannoksia yhdessä hematopoeettisen kantasoluhoidon kanssa on

käytetty lasten neuroblastooman hoidossa, ja kehon pinta-alaan perustuvia annostusohjeita voidaan käyttää samaan tapaan kuin aikuisilla.

Iäkkäät

Vaikka melfalaania käytetään tavanomaisina annoksina usein iäkkäillä potilailla, mitään erityistä tietoa sen antamisesta tälle potilasryhmälle ei ole olemassa.

On vain vähän kokemuksia melfalaanin käytöstä suurina annoksina iäkkäillä potilailla. Siksi on syytä harkita riittävän suorituskyvyn ja elinten toiminnan varmistamista, ennen kuin käytetään Melphalan medac -valmistetta suurina annoksina iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma, vaikkakin muuttuva, saattaa heikentyä munuaisten vajaatoiminnassa.

Tällä hetkellä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot eivät puolla ehdotonta suositusta annoksen pienentämisestä annettaessa melfalaanitabletteja potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mutta saattaa olla perusteltua käyttää aluksi pienempää annosta, kunnes toleranssi on määritetty.

Kun Melphalan medac -valmistetta käytetään tavanomaisella laskimonsisäisellä annoksella (16-40 mg/m² kehon pinta-alaa kohti), on suositeltavaa aloittaa 50 % pienemmällä annoksella ja määrittää seuraavat annokset hematologisen suppressioasteen mukaan.

Annettaessa melfalaania suurina laskimonsisäisinä annoksina (100–240 mg/m² kehon pinta-alaa kohti) annoksen pienentämisen tarve riippuu hoitotarpeesta ja munuaisten vajaatoiminnan asteesta riippumatta siitä, infusoidaanko hematopoeettiset kantasolut uudelleen. Melphalan medac -valmistetta ei pidä antaa ilman hematopoeettista kantasoluhoitoa annoksen ollessa yli 140 mg/m².

Ohjeena on, että melfalaanihoidossa suurilla annoksilla ilman hematopoeettista kantasoluhoitoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) annosta pienennetään tavallisesti 50 %.

Suuria annoksia melfalaania (yli 140 mg/m²) ilman hematopoeettista kantasoluhoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Suuria annoksia melfalaania yhdessä hematopoeettisen kantasoluhoiton kanssa on käytetty onnistuneesti jopa dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Tarkemmat tiedot on tarkistettava alan kirjallisuudesta.

Tromboemboliset tapahtumat

Melfalaanin yhteiskäyttöön lenalidominin ja prednisonin tai talidominin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa liittyy laskimotromboemolian kohonnut riski (pääasiallisesti syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia).

Tromboosiprofylaksia pitää hoitaa vähintään viiden ensimmäisen hoitokuukauden ajan erityisesti niiden potilaiden kohdalla, joilla on muita tromboosin riskitekijöitä. Tromboosia ehkäisevistä toimenpiteistä on päätettävä potilaan yksilöllisten taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvion jälkeen (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalla ilmenee tromboembolisia tapahtumia, hoito pitää keskeyttää ja aloittaa tavallinen antikoagulaatiohoito. Kun potilaan terveydentila on saatu hallintaan antikoagulaatiohoidon avulla ja tromboembolisten tapahtumien komplikaatioista on selvitty, melfalaanihoito yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidominin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa voidaan aloittaa alkuperäisin annoksin hyöty–riskiarvion mukaan. Potilaan tulee jatkaa antikoagulaatiohoitoa melfalaanihoidon ajan.

Antotapa

Laskimonsisäistä antamista varten suositellaan Melphalan medac -valmisteen hidasta injektoimista nopeasti virtaavaan infuusionesteeseen puhdistetun injektioportin kautta.

Jos suora injektio nopeasti virtaavaan infuusioon ei ole tarkoituksenmukaista, Melphalan medac voidaan antaa laimennettuna infuusiopussista.

Melphalan medac ei ole yhteensopiva dekstroosia sisältävien infuusionesteiden kanssa, ja suositellaankin, että infuusionesteenä käytetään vain 0,9 % w/v natriumkloridia.

Ks. Kohdasta 6.6 ohjeet laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Kun Melphalan medac -valmistetta laimennetaan edelleen infuusionesteessä, sen stabiilius laskee ja hajoamisnopeus kasvaa nopeasti lämpötilan noustessa. Jos Melphalan medac -valmistetta annetaan infuusiona noin 25 °C:n huoneenlämpötilassa, aika injektio-
liuoksen valmistamisesta infuusioon ei saa ylittää 1,5 tuntia.

Jos käyttökuntoon saatetuissa tai laimennetuissa liuoksissa esiintyy näkyvää sameutta tai kiteytymistä, valmiste on hävitettävä.

On huolehdittava Melphalan medac -valmisteen mahdollisen ekstravasaation estämisestä, ja jos perifeeriseen laskimoon on heikko pääsy, on syytä harkita keskuslaskimolinjan käyttöä.

Jos Melphalan medac -valmistetta annetaan suurina annoksina autologisen luuytimensiirron yhteydessä tai ilman sitä, suositellaan antamista keskuslaskimolinjan kautta.

Alueellisen valtimoperfuusion yksityiskohtaisista menetelmistä on haettava tietoa kirjallisuudesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (katso kohta 4.6)
- Vakava myelosuppressio (leukosyytit < 2 000/mm³, verihiutaleet <50 000/mm³).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melphalan medac on sytostaatti, joka kuuluu alkyloivien aineiden yleiseen luokkaan. Sitä saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta pahanlaatuisten sairauksien hoidosta kyseisillä aineilla.

Kuten kaikessa suuren annoksen kemoterapiassa, on ryhdyttävä varotoimiin tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

Eläviä organismeja sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektion immuunirajoitteisissa henkilöissä. Siksi rokottamista eläviä organismeja sisältävillä rokotteilla ei suositella.

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen lääkeaine, verenkuva tulee tarkistaa säännöllisesti hoidon aikana, ja annostusta tulee viivästyttää tai tarvittaessa muuttaa.

Melphalan medac -liuos voi aiheuttaa paikallisia kudolvaurioita mahdollisen ekstravasaation yhteydessä eikä sitä siksi pidä antaa suoraan injektoimalla perifeeriseen laskimoon. Melphalan medac -liuos on suositeltavaa antaa hitaasti injektoimalla nopeasti virtaavaan infuusionesteeseen puhdistetun injektioportin tai keskuslaskimolinjan kautta.

Mahdolliset riskit ja tarvittavan tukihoidon taso huomioon ottaen suurten melfalaaniannosten antaminen tulisi rajoittaa erikoistuneisiin sairaaloihin, joissa on asianmukaiset tilat ja joissa hoidon toteuttavat vain kokeneet lääkärit.

Potilailla, jotka saavat suuria annoksia melfalaania, on harkittava infektiolääkkeiden ennaltaehkäisevää käyttöä ja verituotteiden antamista tarpeen mukaan.

Riittävän suorituskyvyn ja elinten toiminnan varmistamista on syytä harkita ennen melfalaanin käyttöä suurina annoksina. Melfalaania ei pidä antaa ilman hematopoeettista kantasoluhoidoa annoksen ollessa yli 140 mg/m².

Kuten kaikessa sytostaateilla annetussa kemoterapiassa, potilaan on käytettävä riittäviä ehkäisymenetelmiä, jos kumpi tahansa osapuoli saa Melfhalan medac -valmistetta.

Melfhalan medac -valmisteen turvallinen käsittely

Melfhalan medac -valmisteen käsittelyssä on noudatettava sytostaattien käsittelyohjeita.

Seuranta

Melfalaani on voimakas myelosuppressiivinen aine, joten veriarvojen tarkka seuraaminen on erittäin tärkeää liiallisen myelosuppression mahdollisuuden ja luuytimen pysyvän aplasian riskin välttämiseksi. Verisolujen määrät voivat laskea edelleen hoidon lopettamisen jälkeen, joten hoito on keskeytettävä tilapäisesti heti leukosyyttien tai verihiutaleiden määrän poikkeuksellisen suureen laskuun viittaavan ensimerkin jälkeen. Melfhalan medac -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joille on annettu äskettäin sädehoitoa tai kemoterapiaa luuytimen lisääntyneen toksisuuden vuoksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma saattaa heikentyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla saattaa myös olla ureeminen luuydinsuppressio. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Lue kohdasta 4.8 lisää veren ureapitoisuuden kohoamisesta.

Mutageenisuus

Melfalaani on mutageeninen eläimillä, ja lääkkeellä hoidetuilla potilailla on havaittu kromosomipoikkeamia.

Karsinogeenisuus

Melfalaanin, kuten useiden muidenkin alkyloivien aineiden, on raportoitu olevan leukemogeeninen. Akuuttia leukemiaa on raportoitu sen jälkeen, kun amyloidoosia, pahanlaatuista melanoomaa, multippelia myeloomaa, makroglobulinemiaa, kylmäagglutinaatio-oireyhtymää ja munasarjasyöpää on hoidettu melfalaanilla.

Vertailtaessa munasarjasyöpäpotilaita, jotka saivat alkyloivia aineita, sellaisiin potilaisiin, jotka eivät saaneet niitä, havaittiin, että alkyloivien aineiden käyttö, mukaan lukien melfalaani, lisäsi merkittävästi akuutin leukemian esiintyvyyttä.

Leukemogeeninen riski on suhteutettava hoidon mahdollisiin hyötyihin, kun harkitaan melfalaanin käyttöä.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan suppressiota premenopausaalisessa iässä olevilla naisilla, mikä johtaa kuukautisten poisjäämiseen huomattavalla osalla potilaista.

Joissakin eläinkokeissa saatiin näyttöä siitä, että melfalaani voi vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin. Siksi on mahdollista, että melfalaani saattaa aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriiliyttä miespotilailla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (53 mg) natriumia per liuotininjektio. Asia on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 tilavuus-% etanolia (alkoholia) eli enimmillään 0,4 g per liuotininjektio, mikä vastaa 10 ml olutta tai 4,2 ml viiniä per injektio. Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,00 ml propyleeniglykolia per liuotininjektio.

Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, kanssa saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille.

Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, se voi kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Siksi propyleeniglykolin antoa raskaana oleville ja imettäville potilaille tulee harkita tapauskohtaisesti.

Lääkärin on valvottava niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä, on raportoitu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä organismeja sisältävien rokotteiden antamista ei suositella immuunirajoitteisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Nalidiksiinihappo yhdessä suuren laskimonsisäisen melfalaaniannoksen kanssa on aiheuttanut kuolemantapauksia lapsilla verenvuotoisen suolitulehduksen vuoksi.

Lapsilla busulfaanin ja melfalaanin yhteiskäyttöön liittyen on ilmoitettu, että melfalaanin anto alle 24 tunnin jälkeen viimeisimmästä busulfaaniannoksesta saattaa vaikuttaa toksisuuden muodostumiseen.

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu luuydinsiirtopotilailla, joille annettiin suuria annoksia melfalaania i.v. ja jotka saivat tämän jälkeen syklosporiinia käänteishyljintäreaktion estämiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Kuten kaikkien sytostaattien kohdalla, melfalaania käyttävien mies- ja naispotilaiden tulee käyttää tehokkaita ja luotettavia ehkäisymenetelmiä kolmen kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja melfalaanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiselle koituvaa riskiä ei tunneta, mutta koska melfalaanilla on mutageenisia ominaisuuksia ja koska se on rakenteellisesti samankaltainen tunnettujen teratogeenisten yhdisteiden kanssa, on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia hoidettujen potilaiden jälkeläisillä.

Melfalaanin käyttöä pitää välttää mahdollisuuksien mukaan raskauden aikana, erityisesti ensimmäisellä kolmanneksella. Jokaisen yksittäistapauksen mahdolliset vaarat sikiölle pitää arvioida äidille arvioitujen hyötyjen kannalta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö melfalaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Melfalaania saavien äitien ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan suppressiota premenopausalisessa iässä olevilla naisilla, mikä johtaa kuukautisten poisjäämistä suurella määrällä potilaita.

Joissakin eläinkokeissa saatiin näyttöä siitä, että melfalaani voi vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin (katso kohta 5.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani saattaa aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriiliyttä miespotilailla.

Melfalaanihoitoa saaville miehille suositellaan, että he eivät siitä lasta hoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta sen jälkeen ja että he keskustelevat siittiöiden talteenotosta ennen hoitoa, sillä melfalaanihoidosta voi seurata pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Melfalaanihoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoa. Farmakologisen profiilin perusteella tällaista vaikutusta ei ole odotettavissa. Syöpäsairauksiin hoitoa saavia potilaita ohjeistettaessa tulisi ottaa huomioon potilaan yleinen terveydentila.

4.8 Haittavaikutukset

Tämän valmisteen osalta ei ole olemassa nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voitaisiin käyttää haittavaikutusten esiintymistiheyden arvioimisessa. Haittavaikutusten esiintyvyys saattaa vaihdella indikaation ja saadun annoksen mukaan ja myös silloin, kun valmistetta annetaan yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa.

Esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: luuydinsuppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan

Harvinainen: hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudος)

Allergisia reaktioita melfalaanille, kuten nokkosihottuma, turvotus, ihottumat ja anafylaktinen sokki, on raportoitu melko harvoin ensimmäisen tai myöhemmän annostelun jälkeen, erityisesti laskimonsisäisen annon jälkeen. Näiden tapahtumien yhteydessä on myös harvoin raportoitu sydänpysähdyksiä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen pneumoniitti ja keuhkofibroosi (mukaan lukien ilmoitetut kuolemaan johtaneet tapaukset)

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu ja ripuli; stomatiitti suurten annosten kohdalla

Harvinainen: stomatiitti tavanomaisella annoksella

Ripulin, oksentelun ja stomatiitin esiintymistiheys muuttuu annosta rajoittavaksi toksisuudeksi potilailla, jotka saavat suuria laskimonsisäisiä annoksia melfalaania autologisen luuytimensiirron yhteydessä.

Syklofosamidin esikäsitteily näyttää vähentävän melfalaanin suurten annosten aiheuttamaa ruoansulatuskanavan vaurion vakavuutta, tarkemmat tiedot on tarkistettava kirjallisuudesta.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toimintahäiriöt, jotka vaihtelevat poikkeavasta maksan toiminnasta klinisiin oireisiin, kuten hepatiittiin ja keltaisuuteen; veno-okklusiivinen sairaus suurilla annoksilla annetun hoidon jälkeen

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin yleinen: alopesia suurilla annoksilla
Yleinen: alopesia tavanomaisilla annoksilla
Harvinainen: makulopapulaarinen ihottuma ja kutina (ks. Immuunijärjestelmä)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Injektio isoloidun raajaperfuusion jälkeen:
Hyvin yleinen: lihasten atrofia, lihasfibroosi, lihaskipu, veren lisääntynyt kreatiinifosfokinaasi
Yleinen: aitio-oireyhtymä
Tuntematon: lihasten nekroosi, rabdomyolyyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Melfalaanihoidon varhaisessa vaiheessa myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla on munuaisvaurio, on havaittu tilapäistä merkittävää veren ureapitoisuuden nousua.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: subjektiivinen ja ohimenevä lämmöntunne ja/tai pistely

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Gastrointestinaaliset vaikutukset, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat todennäköisimpiä akuutin suun kautta saadun yliannostuksen oireita. Akuutin laskimonsisäisen yliannostuksen välittömiä vaikutuksia ovat pahoinvointi ja oksentelu. Myös ruoansulatuskanavan limakalvojen vaurioitumisesta aiheutunutta ripulia, johon voi liittyä verenvuotoa, on raportoitu yliannostuksen jälkeen. Tärkein toksinen vaikutus on luuydinsuppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombositopeniaan ja anemiaan.

Yleiset tukitoimenpiteet yhdessä soveltuvien veren- ja verihytaleiden siirtojen kanssa on otettava käyttöön tarvittaessa, ja on harkittava sairaalahoitoa, antibioottihoitoa ja hematologisten kasvutekijöiden käyttöä.

Spesifistä vastalääkettä ei ole olemassa. Verenkuvaa on seurattava tarkasti vähintään neljän viikon ajan yliannostuksen jälkeen, kunnes toipumista on havaittavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat lääkeaineet, alkyloivat lääkeaineet, tyypisinappikaasujohdokset, ATC-koodi: L01AA03.

Melfalaani on kaksitehoinen alkyloiva aine. Hiilen väliyhdisteiden muodostuminen kummastakin bis-2-kloorietyyli-ryhmästä mahdollistaa alkyloinnin muodostamalla kovalenttisen sidoksen guaniinin 7-typen kanssa, jolloin DNA:n kaksi juostetta muodostavat ristisidoksen ja solujen replikaatio estyy.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettavan melfalaanin imeytyminen vaihtelee suuresti sekä lääkkeen ensimmäisen plasmassa esiintymisen sekä plasman huippupitoisuuden mukaan.

Melfalaanin absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevissa tutkimuksissa keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus oli 56–85 %. Laskimonsisäistä antoa voidaan käyttää estämään myeloablatiiviseen hoitoon liittyvää imeytymisen vaihtelua.

Jakautuminen

Melfalaani sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin, ja ilmoitettu sitoutumisprosentti on 69–78 %. On saatu näyttöä siitä, että proteiineihin sitoutuminen on lineaarista sellaisilla plasmapitoisuuksilla, jotka tavallisesti saavutetaan tavanomaisella annoksella, mutta sitoutuminen voi muuttua pitoisuudesta riippuvaiseksi suurilla annoksilla havaituilla pitoisuuksilla. Seerumin albumiini on tärkein sitova proteiini, jonka osuus sitoutumisesta on noin 55–60 %, ja 20 % on sitoutunut happamaan α 1-glykoproteiiniin. Lisäksi melfalaanin sitoutumista koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että on olemassa peruuttamaton komponentti, joka johtuu alkylointireaktiosta plasmaproteiinien kanssa.

Kun 10 potilaalle, joilla oli munasarjasyöpä tai multippeli myelooma, annettiin valmistetta kahden minuutin ajan infuusiona annoksilla, jotka vaihtelivat välillä 5–23 mg/m² kehon pinta-alaa kohti (noin 0,1–0,6 mg/painokilo), keskimääräiset jakautumistilavuudet vakaassa tilassa olivat $29,1 \pm 13,6$ litraa ja sentraalisessa tilassa $12,2 \pm 6,5$ litraa.

28 potilaalla, joilla oli erilaisia pahanlaatuisia sairauksia ja joiden saamat annokset olivat 70–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 2–20 minuutin infuusiona, keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli $40,2 \pm 18,3$ litraa ja sentraalisessa tilassa $18,2 \pm 11,7$ litraa.

Melfalaani läpäisee veri-aivoesteen rajoitetusti. Useat tutkijat ovat ottaneet näytteitä aivoselkäydinnesteestä löytämättä mitattavia määriä lääkeainetta. Pieniä pitoisuuksia (~ 10 % plasmasta) havaittiin yhdessä suuren annoksen tutkimuksessa lapsilla.

Biotransformaatio

In vivo- ja *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että spontaani hajoaminen entsyymattisen aineenvaihdunnan sijaan on lääkkeen puoliintumisajan tärkein määräävä tekijä ihmisessä.

Eliminaatio

Kun 13 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 90 ± 57 minuuttia, ja 11 % lääkeaineesta poistui virtsasta 24 tunnin aikana.

Kun kahdeksalle potilaalle annettiin kerta-annoksena 0,5–0,6 mg/painokilo, yhdistetyn alkuvaiheen puoliintumisajan ilmoitettiin olevan $7,7 \pm 3,3$ minuuttia ja terminaalisen puoliintumisajan $108 \pm 20,8$ minuuttia. Melfalaani-injektion jälkeen potilaiden plasmassa havaittiin monohydroksimelfalaania, jonka pitoisuus oli suurimmillaan noin 60 minuutin kohdalla, ja dihydroksimelfalaania, jonka pitoisuus oli suurimmillaan noin 105 minuutin kohdalla. Sama 126 ± 6 minuutin puoliintumisaika havaittiin, kun melfalaania lisättiin potilaiden seerumiin *in vitro* (37 °C), mikä viittaa siihen, että spontaani hajoaminen entsymaattisen aineenvaihdunnan sijaan on lääkkeen puoliintumisajan tärkein määräävä tekijä ihmisessä.

10 potilaalla, joilla oli munasarjasyöpä tai multipple myelooma, annoksilla 5–23 mg/m² kehon pinta-alaa kohti (noin 0,1–0,6 mg/painokilo) kahden minuutin infuusiona, yhdistetty alkuvaiheen puoliintumisaika oli $8,1 \pm 6,6$ minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika $76,9 \pm 40,7$ minuuttia. Keskimääräinen puhdistuma oli $342,7 \pm 96,8$ ml/min.

Suuria annoksia melfalaania i.v. saaneilla 15 lapsella ja 11 aikuisella (140 mg/m² kehon pinta-alaa kohti) yhdessä tehostetun diureesin kanssa keskimääräinen alkuvaiheen puoliintumisaika oli $6,5 \pm 3,6$ minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika $41,4 \pm 16,5$ minuuttia. 28 potilaalla, joilla oli eri pahanlaatuisia sairauksia, annoksella 70–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohti 2–20 minuutin infuusiona alkuvaiheen puoliintumisaika oli $8,8 \pm 6,6$ minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika $73,1 \pm 45,9$ minuuttia. Keskimääräinen puhdistuma oli $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

11 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt pahanlaatuinen melanooma, alaraajan hypertermisen (39 °C) perfuusion jälkeen annoksella 1,75 mg/painokilo keskimääräinen alkuvaiheen puoliintumisaika oli $3,6 \pm 1,5$ minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika $46,5 \pm 17,2$ minuuttia. Keskimääräinen puhdistuma oli $55,0 \pm 9,4$ ml/min.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma saattaa heikentyä munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät

Ei ole osoitettu korrelaatiota iän ja melfalaanin puhdistuman tai melfalaanin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan välillä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Melfalaani on mutageeninen eläimillä.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa annettiin yksi intraperitoneaalinen melfalaani-injektio 0,48 kertaa MRHD-arvoa (suositeltua suurinta annosta ihmiselle) suuremmalla annoksella, havaittiin alkioon kohdistuvia ja teratogeenisiä vaikutuksia. Synnynnäisiä poikkeavuuksia olivat poikkeavuudet aivoissa (vajaakehitys, epämuodostumat, meningoseele ja enkefaloseele), silmissä (anoftalmia ja mikroftalmia), vajaakehityksinen alaleuka ja häntä sekä hepatoseele. Vähintään 0,48-kertaisesti MRHD-arvon ylittävälle annokselle altistumisen jälkeisenä päivänä 6 ja vähintään 0,81-kertaisesti MRHD-arvon ylittävälle annokselle altistuksen jälkeisenä päivänä 9 havaittiin suuri määrä keskenmenoja ja sikiön poikkeavuuksia. Yksittäinen 2,42-kertaisesti MRHD-arvon ylittävä annos päivinä 12–14 aiheutti sikiökuolleisuutta (30 %), mutta ei sikiön poikkeavuuksia (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyyttä koskevat tutkimukset

Hiirillä intraperitonealisesti annoksella 7,5 mg/kg annettu melfalaani osoitti sytotoksisuudesta johtuvia lisääntymisvaikutuksia tietyissä urospuolisten itusolujen vaiheissa ja aiheutti dominoivia letaaleja mutaatioita sekä periytyviä translokaatioita meiosisinjälkeisissä itusoluissa, erityisesti keski- ja loppuvaiheen spermatideissa.

Naaraat altistettiin kliinisesti merkittävälle määrälle melfalaania, minkä jälkeen ne sijoitettiin käsittelemättömän uroksen kanssa suurimmaksi osaksi lisääntymisikänsä. Ensimmäisen käsittelyjakson jälkeen havaittiin poikuekoon huomattavaa pienenemistä, mitä seurasi lähes täydellinen toipuminen. Tämän jälkeen poikuekoko pieneni asteittain. Tämä tapahtui samanaikaisesti lisääntymisiässä olevien naaraiden määrän laskun kanssa, mikä liittyi pienien follikkelien määrän vähenemiseen (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuus

Melfalaanin genotoksisuutta on tutkittu useissa lyhyen aikavälin kokeissa sekä *in vitro* että *in vivo*.

Hiirillä melfalaanin intraperitoneaalinen antaminen 0,10–3,25-kertaisesti MRHD-arvon ylittävillä annoksilla lisäsi kuolemaan johtavien mutaatioiden, kromosomipoikkeamien, sisarkromatidien vaihtumisen, mikrotumien ja DNA-juosteiden katkeamisten määrää.

Havaitut mutaatiot olivat peräisin lähinnä spermatogoniovaiheen jälkeisten solujen suurista deleetioista, kun taas spermatogonioissa havaittiin muita mutageenisia mekanismeja.

Tätä *in vivo* -dataa tukevat *in vitro* -tutkimukset, jotka osoittavat, että myös soluviljelmän hoito melfalaanilla (pitoisuuksilla 0,1–25 uM) aiheutti DNA-vaurioita.

Lisäksi se aiheutti aneuploidisia ja sukupuoleen liittyviä resessiivisiä letaaleja mutaatioita banaanikärpäsillä sekä mutaatiota bakteereissa. Tulos oli positiivinen kaikkien Amesin testin kantojen kanssa pitoisuuden ollessa vähintään 200 µg/levy. Melfalaanin mutageeninen aktiivisuus kasvoi kolminkertaiseksi maksan metabolisen S9-preparaatin yhteydessä, mikä on odottamatonta, koska melfalaanin ei katsota tarvitsevan maksan aktivoitumista sytotoksisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Karsinogeenisuus

Melfalaani on suoraan vaikuttava alkyloiva aine, joka on karsinogeeninen genotoksisen mekanismin kautta, mitä eläinkokeilla saadut tulokset tukevat riittävästi.

Neoplastisten kasvainten kehittymistä rotilla raportoitiiin melfalaanin intraperitoneaalisen antamisen jälkeen annoksilla, jotka olivat 0,15–1,61 kertaa MRHD-arvoa suuremmat. Hiirillä karsinogeeninen potentiaali havaittiin 0,02–1,39 kertaa MRHD-arvoa suuremmilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pakastekuivattu injektiokuiva-aine

Povidoni K-12

Kloorivetyhappo (pH-arvon säätöä varten)

Liutin

Natriumsitraatti, vedetön

Propyleeniglykoli

Etanoli

Injektioihin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Melphalan medac ei ole yhteensopiva dekstroosia sisältävien infuusionesteiden kanssa, ja suositellaankin, että infuusionesteenä käytetään VAIN 0,9 % w/v natriumkloridia.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä välittömästi. Käyttämättömät annokset on hävitettävä.

Käyttövalmiin valmisteen kesto aika:

Kemiaallinen ja fysikaalinen stabiilius on rajallinen, ja liuos on valmistettava välittömästi ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saatettu liuos (5 mg/ml) on siirrettävä infuusiopussiin enintään 30 minuutin kuluessa, ja laimennettu liuos on annettava kokonaan 1,5 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttäjä vastaa käyttöä edeltävistä säilytysajoista ja -olosuhteista.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Älä säilytä kylmässä. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiokuiva-aine: Kirkas, tyyppin I lasinen injektiopullo (15 ml), jossa on 20 mm:n harmaa bromobutyyliglukonitumppa ja 20 mm:n alumiininen vaaleansininen repäisysinetti.

Liutin: Kirkas, tyyppin I lasinen injektiopullo (15 ml), jossa on 20 mm:n harmaa bromobutyyliglukonitumppa ja 20 mm:n alumiininen tummansininen repäisysinetti.

Pakkauskoko: Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon injektiokuiva-ainetta ja 1 injektiopullon liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimet

Melfalaani ON AKTIIVINEN SYTOSTAATTI KÄYTETTÄVÄKSI SELLAISTEN LÄÄKÄRIEN OHJAUKSESSA, JOILLA ON KOKEMUSTA KYSEISTEN AINEIDEN ANTAMISESTA. Käsittelyn ja valmistuksen aikana on noudatettava varovaisuutta. Suojahanskojen ja muiden ihokosketusta estävien suojavaatteiden käyttö on suositeltavaa.

Melphalan medac -valmisteen turvallinen käsittely

Melfalaanivalmisteiden käsittelyssä on noudatettava sytostaattien käsittelyohjeita.

Melphalan medac -injektio-/infuusiokuiva-aineen ja -liuotimen valmistaminen liuosta varten

Melphalan medac -injektio-/infuusionesteliuos on valmistettava huoneenlämmössä (noin 25 °C) liuottamalla pakastekuivattu injektiokuiva-aine mukana olevaan liuottimeen.

On tärkeää, että sekä pakastekuivattu injektiokuiva-aine että liuotin ovat huoneenlämpöisiä ennen liuottamisen aloittamista. Liuotimen lämmittäminen kädessä voi helpottaa valmistamista. 10 ml liuotinta lisätään nopeasti yhdellä kertaa injektiopulloon, joka sisältää pakastekuivatun injektiokuiva-aineen, ja

ravistetaan välittömästi voimakkaasti (vähintään 120 sekuntia), kunnes saadaan aikaan kirkas, väritön tai kirkas, vaaleanruskea liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Jokainen injektiopullo on käsiteltävä erikseen tällä tavalla. Valmiissa liuksessa on 5 mg/ml melfalaania ja sen pH-arvo on noin 6.5.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Melphalan medac -liuoksen stabiilius on rajallinen, ja liuos on valmistettava välittömästi ennen käyttöä. Liuos, jota ei ole käytetty tunnin kuluessa, on hävitettävä sytotoksisten lääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaisesti.

Jos laimennettu infuusioneste on selvästi sameaa tai kiteytyntä, se pitää hävittää.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa säilyttää kylmässä, koska se aiheuttaa saostumista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft
für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36814

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 lokakuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.03.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melphalan medac 50 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Melphalan medac levereras som en enhetsförpackning bestående av en injektionsflaska med pulver innehållande melfalanhydroklorid, motsvarande 50 mg melfalan, och en injektionsflaska med vätska innehållande 10 ml spädningsvätska.

Efter rekonstituering med 10 ml vätska innehåller den resulterande lösningen 5 mg/ml vattenfritt melfalan.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med vätska innehåller 53 mg natrium som natriumcitrat, 0,52 ml (0,4 g) etanol och 6,0 ml propylenglykol.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver: Ett benvitt till ljusbrunt frystorkat pulver.

Vätska: En klar, färglös lösning, utan synliga partiklar.

Den rekonstituerade lösningen har ett pH på 6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melphalan medac, i konventionell intravenös dos, är avsett för behandling av multipelt myelom och avancerad äggstockscancer.

Som intravenös högdos är Melphalan medac, med eller utan hematopoetisk stamcellstransplantation, avsett för behandling av multipelt myelom och neuroblastom hos barn.

Melphalan medac, administrerat genom regional arteriell perfusion, är indicerat vid behandling av lokaliserat malignt melanom i extremiteterna och lokaliserat mjukdelssarkom i extremiteterna.

Vid ovanstående indikationer kan Melphalan medac användas i monoterapi eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Melphalan medac ska endast förskrivas till patienter av specialtläkare med erfarenhet av behandling av maligna sjukdomar. Eftersom Melphalan medac är ett myelosuppressivt läkemedel är det nödvändigt att kontrollera blodstatus under behandlingen. Avbryt administreringen eller justera dosen vid behov.

Melphalan medac ska endast användas om noggrann hematologisk kontroll utförs. Om antalet leukocyter eller blodplättar minskar drastiskt ska behandlingen tillfälligt avbrytas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Parenteral administrering

Melphalan medac är endast avsett för intravenös användning och regional arteriell perfusion. Melphalan medac ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över 140 mg/m².

Multipelt myelom

Melphalan medac ges på intermittent basis som monoterapi eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. Administrering av prednison har också inkluderats i ett antal behandlingsregimer.

Vid användning som enda medel upprepas ett typiskt intravenöst melfalan-doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m² kroppsytta) med lämpliga intervall (t.ex. en gång var fjärde vecka), förutsatt att det har skett en återhämtning av det perifera blodvärdet under denna period.

Vid högdosbehandling används vanligtvis intravenösa engångsdoser om 100–200 mg/m² kroppsytta (cirka 2,5–5,0 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsytta måste dock hematopoetisk stamcellsräddning också ske. Även vätsketillförsel och forcerad diures rekommenderas.

Ovariellt adenokarcinom

Vid intravenös användning som enda medel har en vanlig dos varit 1 mg/kg kroppsvikt (cirka 40 mg/m² kroppsytta) administrerat med fyra veckors mellanrum.

I kombination med andra cytotoxiska läkemedel har intravenösa doser mellan 0,3 och 0,4 mg/kg kroppsvikt (12–16 mg/m² kroppsytta) använts med 4–6 veckors mellanrum.

Avancerat neuroblastom

Doser mellan 100 och 240 mg/m² kroppsytta (ibland fördelat lika på tre på varandra följande dagar) tillsammans med hematopoetisk stamcellsräddning har använts antingen som monoterapi eller i kombination med strålbehandling och/eller andra cytotoxiska läkemedel.

Malignt melanom

I tidigt sjukdomsstadium har hypertermisk regional perfusion med melfalan använts som adjuvans i samband med kirurgi och som palliativ behandling för avancerad men lokal sjukdom. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till den vetenskapliga litteraturen. Ett typiskt dosintervall för perfusion i övre extremiteter är 0,6–1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 0,8–1,5 mg/kg kroppsvikt.

Mjukdelssarkom

Hypertermisk regional perfusion med melfalan har använts vid behandling av samtliga stadier av lokaliserat mjukdelssarkom, vanligtvis i kombination med kirurgi. Ett typiskt dosintervall för övre perfusion i extremiteter är 0,6–1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 1–1,4 mg/kg kroppsvikt.

Pediatrik population

Melfalan i konventionell dos ges endast sällan till barn och inga doseringsriktlinjer kan ges.

Melfalaninjektioner i högdos, i samband med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts vid neuroblastom hos barn och doseringsriktlinjer baserade på kroppsytta, som för vuxna, kan användas.

Äldre

Även om melfalan ofta används med konventionell dosering till äldre patienter finns ingen specifik information tillgänglig om administrering till denna patientgrupp.

Erfarenheten av användning av höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Man bör därför överväga att säkerställa tillfredsställande allmäntillstånd och organfunktion före användning av Melphalan medac i högdos till äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

För närvarande tillgängliga farmakokinetiska uppgifter motiverar inte en absolut rekommendation om dosreduktion vid administrering av melfalan till patienter med nedsatt njurfunktion, men det kan vara förnuftigt att använda en reducerad dos till en början tills tolerans konstateras.

När Melphalan medac används vid konventionell intravenös dosering (16–40 mg/m² kroppsytta) rekommenderas att initialdosen minskas med 50 % och att efterföljande behandling fastställs efter graden av hematologisk suppression.

För höga intravenösa doser av melfalan (100–240 mg/m² kroppsytta) beror behovet av dosreduktion på graden av njurfunktionsnedsättningen, om hematopoetiska stamceller har givits eller ej samt på terapeutiskt behov. Melphalan medac ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över 140 mg/m².

Som vägledning är en dosreduktion på 50 % vanlig för behandling med höga doser av melfalan utan hematopoetisk stamcellsräddning hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min).

Melfalan i högdos (över 140 mg/m²) utan hematopoetisk stamcellsräddning ska inte ges till patienter med allvarligare grad av njurfunktionsnedsättning.

Melfalan i högdos med hematopoetisk stamcellsräddning har med framgång använts även på dialysberoende patienter med kronisk njursvikt. Konsultera relevant litteratur för närmare information.

Tromboemboliska händelser

Melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason är förknippad med en ökad risk för venös tromboemboli (främst djup ventrombos och lungemboli).

Trombosprofylax ska ges under åtminstone de första 5 behandlingsmånaderna, särskilt hos patienter med ytterligare tromboemboliska riskfaktorer. Beslutet att inleda antitrombotisk profylaxbehandling ska tas efter noggrann utredning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om patienten får en tromboembolisk händelse måste behandlingen avbrytas och sedvanlig behandling med antikoagulantia sättas in. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer av tromboembolihändelsen har åtgärdats kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återinsättas vid den ursprungliga dosen efter en nytta–riskbedömning. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela kuren med melfalan.

Administreringsätt

Vid intravenös administrering rekommenderas att Melphalan medac injiceras långsamt i en pågående infusion med hög flödes hastighet via en rengjord injektionsport.

Om direkt injektion till en pågående infusion med hög flödes hastighet inte är lämplig kan Melphalan medac administreras utspädd via en infusionspåse.

Melphalan medac får inte blandas med infusionsvätskor innehållande glukos och det rekommenderas att endast använda natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Anvisningar om beredning och, om relevant, spädning före administrering finns i avsnitt 6.6.

Vid ytterligare spädning i en infusionslösning har Melphalan medac reducerad stabilitet och nedbrytnings hastigheten ökar med stigande temperatur. Om Melphalan medac infunderas vid en rumstemperatur på cirka 25 °C ska infusionstiden, från lösningens beredning till dess att infusionen avslutats, inte överstiga 1,5 timmar.

Om du märker grumlighet eller kristallisation i rekonstituerade eller utspädda lösningar ska preparatet kasseras.

Försiktighet ska iakttas för att undvika eventuell extravasering av Melphalan medac och i händelse av problem med perifer venös access bör användning av en central venkateter övervägas.

Vid behandling med Melphalan medac i högdos, med eller utan autolog benmärgstransplantation, rekommenderas administrering via en central venkateter.

När det gäller regional arteriell perfusion bör man konsultera litteraturen för detaljerad information om metodiken.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Allvarlig myelosuppression (leukocyter < 2 000/mm³, trombocyter < 50 000/mm³).

4.4 Varningar och försiktighet

Melphalan medac är ett cytotoxiskt läkemedel som tillhör den allmänna gruppen av alkyliserande medel. Det ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av sådana medel för behandling av maligna sjukdomar.

Liksom vid all högdoserad kemoterapi ska försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra tumörlyssyndrom.

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte.

Eftersom melfalan är myelosuppressivt är frekventa kontroller av blodstatus nödvändiga under behandlingen och dosen bör senareläggas eller justeras efter behov.

Melphalan medac-lösning kan orsaka lokal vävnadsskada om extravasation inträffar och följaktligen bör den inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven. Det rekommenderas att Melphalan medac-lösning injiceras långsamt i en pågående infusion med hög flödes hastighet via en rengjord injektionsport eller via en central venkateter.

Med tanke på de risker som är involverade och nivån på den understödjande vård som krävs ska behandling med melfalan i högdos endast ske vid specialistcentra med lämplig utrustning och endast utföras av erfarna läkare.

Hos patienter som får högdos melfalan ska hänsyn tas till den profylaktiska administreringen av antiinfektiva medel och administrering av blodprodukter vid behov.

Tillfredsställande allmäntillstånd och organfunktion bör säkerställas före användning av melfalan i högdos. Melfalan ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över 140 mg/m².

Som med all cytotoxisk kemoterapi ska lämpliga preventivmedel användas under och upp till tre månader efter behandlingens slut när endera partner tar Melphalan medac.

Säker hantering av Melphalan medac

Riktlinjer för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel ska följas vid hantering av melfalanberedningar.

Övervakning

Eftersom melfalan är ett potent myelosuppressivt läkemedel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodvärdet för att undvika risken för svår myelosuppression och risken för irreversibel benmärgsaplasi. Eftersom antalet blodkroppar kan fortsätta sjunka efter avslutad behandling ska behandlingen tillfälligt avbrytas vid första tecken på en onormalt stor minskning av antalet leukocyter eller trombocyter. Melphalan medac ska användas med försiktighet på patienter som nyligen genomgått strålbehandling eller kemoterapibehandling med tanke på den ökade benmärgstoxiciteten.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion vilka också även kan ha uremisk benmärgssuppression. Dosreduktion kan därför vara nödvändig (se avsnitt 4.2). Se avsnitt 4.8 för förhöjt blodurea.

Mutagenicitet

Melfalan är mutagent hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlas med läkemedlet.

Karcinogenicitet

I likhet med andra alkylerande medel har melfalan rapporterats vara leukemogent. Det finns rapporter om akut leukemi som uppträder efter behandling med melfalan för sjukdomar som amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutinsyndrom och äggstockscancer.

En jämförelse mellan patienter med äggstockscancer som fick alkylerande medel och patienter som inte fick alkylerande medel visade att användningen av alkylerande medel, inklusive melfalan, ökade incidensen av akut leukemi signifikant.

Den leukemogena risken vid användning av melfalan ska vägas mot den potentiella terapeutiska nyttan av behandlingen.

Fertilitetseffekter

Melfalan orsakar hämning av äggstocksfunction hos premenopausala kvinnor vilket leder till amenorré hos ett stort antal patienter.

Djurstudier har visat att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen. Det är därför möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos män.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (53 mg) natrium per injektionsflaska med spädningsvätska. Detta ska beaktas av patienter som ordinerats natriumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 5 % etanol (alkohol), d.v.s. upp till 0,4 g per injektionsflaska med spädningsvätska, motsvarande 10 ml öl eller 4,2 ml vin. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Detta läkemedel innehåller 6,0 ml propylenglykol per injektionsflaska med spädningsvätska. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn som är yngre än 5 år. Även om propylenglykol inte har visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa kan det passera över till fostret och har påvisats i bröstmjölk. Därför ska propylenglykol ges till gravida eller ammande patienter efter en individuell bedömning. Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, så som akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccination med levande vaccin rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Nalidixinsyra tillsammans med höga doser av intravenöst melfalan har orsakat dödsfall hos barn på grund av hemorragisk enterokolit.

För den kombinerade regimen busulfan-melfalan har det inom den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan tidigare än 24 timmar sedan senaste orala administrering av busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan och som därefter fått ciklosporin för att förhindra graft-versus-host-sjukdom.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och fertila kvinnor

Liksom med alla cytotoxiska behandlingar ska män och kvinnor som använder melfalan använda effektiva och tillförlitliga preventivmetoder under behandlingen och i tre månader efter att behandlingen har avslutats.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av melfalan på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Riskerna för människor är inte kända, men på grund av de mutagena egenskaperna och den strukturella likheten mellan melfalan och kända teratogena föreningar är det möjligt att melfalan kan orsaka medfödda missbildningar hos avkomman från behandlade patienter.

Användning av melfalan ska undvikas så långt det är möjligt under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall måste den förväntade nyttan av behandlingen för modern vägas mot de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om melfalan/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Mödrar som behandlas med melfalan ska inte amma.

Fertilitet

Melfalan orsakar hämning av äggstocksfunction hos premenopausala kvinnor vilket leder till amenorré hos ett stort antal patienter.

Vissa djurstudier tyder på att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Det är därför möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos män.

Det rekommenderas att män som behandlas med melfalan inte gör en partner gravid under behandlingen samt upp till 6 månader därefter och att de diskuterar möjligheten att lagra sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av behandlingen med melfalan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av melfalanbehandling på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Baserat på den farmakologiska profilen förväntas inte en sådan effekt. Vid rådgivning till patienter som behandlas för maligna sjukdomar rekommenderas att ta hänsyn till deras allmänna hälsostatus.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvenser för biverkningar. Biverkningarnas incidens kan variera beroende på indikation och dos och om melfalan ges i kombination med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: benmärgsdepression som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi

Sällsynta: hemolytisk anemi

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad)

Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, hudutslag och anafylaxi har rapporterats som mindre vanliga reaktioner, både efter första behandlingstillfället och vid efterföljande behandlingar, särskilt efter intravenös administrering. Hjärtstillestånd har också rapporterats sällan i samband med sådana händelser.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré, stomatit vid hög dos

Sällsynta: stomatit vid konventionell dos

Förekomsten av diarré, kräkningar och stomatit blir den dosbegränsande toxiciteten hos patienter som får höga intravenösa doser av melfalan i samband med autolog benmärgstransplantation. Förbehandling med cyklofosamid verkar minska de gastrointestinala effekter som orsakas av höga doser melfalan. För mer information, se facklitteraturen.

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatiska störningar som sträcker sig från onormala leverfunktionstest till kliniska manifestationer såsom hepatit och gulsot; veno-ocklusiv sjukdom efter högdosbehandling

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopecia vid hög dos
Vanliga: alopeci vid normal dos
Sällsynta: makulopapulära utslag och klåda (se Immunsystemet)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Injektion, efter enstaka perfusion i extremitet:

Mycket vanliga: muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinase i blodet
Vanliga: kompartmentsyndromet
Ingen känd frekvens: muskelnekros, rabdomyoly

Njurar och urinvägar

Vanliga: tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning på:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Gastrointestina effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré är de mest sannolika tecknen på akut oral överdosering. De omedelbara effekterna av akut intravenös överdosering är illamående och kräkningar. Skada på gastrointestina mukosan kan också uppstå och diarré, ibland hemorragisk, har rapporterats efter överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten är benmärgshämning som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Allmänt understödjande åtgärder och lämpliga blod- och trombocyttransfusioner ska sättas in vid behov. Sjukhusinläggning, behandling med antiinfektiva medel och användning av hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen specifik antidot. Efter överdosering ska blodstatus följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdoseringen tills dess att det tecken på återhämtning ses.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunmodulerande medel, alkyliserande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Melfalan är ett dubbelfunktionellt alkyliserande medel. Bildningen av karboniumintermediärer från vardera av de två bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning med 7-kväve från guanin i DNA, varvid korsbindning mellan de båda DNA-strängarna uppstår och cellreplikationen upphör.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av peroralt melfalan är mycket varierande både med avseende på tiden till att läkemedlet först konstateras i plasma och den högsta plasmakoncentrationen.

I studier av absolut biotillgänglighet för melfalan varierade den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten mellan 56 och 85 %. Intravenös administrering kan användas för att undvika den variabilitet i absorptionen som är förknippad med myeloablativ behandling.

Distribution

Melfalan uppvisar måttlig plasmaproteinbindning med en rapporterad bindningsgrad på mellan 69 och 78 %. Det finns belägg för att proteinbindningen är linjär i de plasmakoncentrationer som vanligtvis erhålls vid normaldosering, men kan bli koncentrationsberoende vid de plasmakoncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsprotein och står för cirka 55 till 60 % av proteinbindningen, medan cirka 20 % binds till surt alfa-1-glykoprotein (orosomukoid). Dessutom har melfalanbindningsstudier påvisat förekomsten av en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyliseringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter administrering av en 2-minuters infusion av doser på mellan 5 och 23 mg/m² kroppsyta (cirka 0,1-0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var distributionsvolymen vid steady state och centralt kompartiment 29,1 ± 13,6 liter respektive 12,2 ± 6,5 liter.

Hos 28 patienter med olika maligniteter och som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsyta som en 2–20 minuters infusion var genomsnittlig distributionsvolymen vid steady state och centralt kompartiment 40,2 ± 18,3 liter respektive 18,2 ± 11,7 liter.

Melfalan uppvisar en begränsad penetration av blod- och hjärnbarriären. I flera studier på vuxna har inga mätbara koncentrationer av läkemedlet kunnat påvisats i cerebrospinalvätska. Låga koncentrationer (~ 10 % av plasmakoncentrationen) observerades i en studie på barn som gavs en enda högdos.

Metabolism

Data *in vivo* och *in vitro* tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymatisk metabolism är den viktigaste bestämningsfaktorn för melfalans halveringstid hos människa.

Eliminering

Hos 13 patienter som fick peroralt melfalan 0,6 mg/kg kroppsvikt var genomsnittlig terminal halveringstid i plasma 90 ± 57 minuter och 11 % av läkemedlet återfanns i urinen under 24 timmar.

Hos 8 patienter som fick en engångsbolusdos på 0,5–0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och slutliga halveringstiden 7,7 ± 3,3 respektive 108 ± 20,8 minuter. Efter injektion av melfalan detekterades

monohydroximifalan och dihydroximelfalan i patientens plasma med toppnivåer uppmätta vid cirka 60 min. respektive 105 min. En liknande halveringstid på 126 ± 6 min sågs när melfalan tillsattes till patientens serum *in vitro* (37 °C), vilket tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymisk metabolism kan vara den viktigaste bestämningsfaktorn för läkemedlets halveringstid hos människa.

Efter administrering av en 2-minutersinfusion av doser från 5 till 23 mg/m² kroppsytta (cirka 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipel myelom var den sammanlagda initiala och slutliga halveringstiden, $8,1 \pm 6,6$ min respektive $76,9 \pm 40,7$ min. Genomsnittlig clearance på $342,7 \pm 96,8$ ml/min. noterades.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m² kroppsytta) med forcerad diures visade sig initial och slutlig halveringstid vara $6,5 \pm 3,6$ respektive $41,4 \pm 16,5$ min. Initial och slutlig halveringstid var $8,8 \pm 6,6$ min respektive $73,1 \pm 45,9$ minuter hos 28 patienter med olika maligniteter och som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytta som en 2- till 20-minutersinfusion. Genomsnittlig clearance var $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion i de nedre extremiteterna med 1,75 mg/kg kroppsvikt till 11 patienter med avancerat malignt melanom var genomsnittlig initial och slutlig halveringstid $3,6 \pm 1,5$ min respektive $46,5 \pm 17,2$ min. Genomsnittlig clearance var $55,0 \pm 9,4$ ml/min.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

Ingen korrelation har påvisats mellan ålder och melfalans clearance, inte heller mellan ålder och melfalans slutliga elimineringshalveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Melfalan är mutagent hos djur.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på råttor påvisades embryofetala och teratogena effekter med peritoneala engångsinjektioner av melfalan, med en dos 0,48 gånger högre än maximal rekommenderad human dos. Medfödda missbildningar inklusive missbildningar i hjärnan (underutveckling, deformation, ryggmärgshinnebråck, hjärnbråck), ögat (anoftalmi och mikroftalmi), reduktion av underkäke och svans samt leverbråck. Ett stort antal missfall och fostermissbildningar observerades efter exponering för en minsta dos 0,48 gånger högre än högsta rekommenderad klinisk dos och 0,81 gånger högsta rekommenderad klinisk dos dag 6 respektive dag 9. Engångsdoser 2,42 gånger högre än klinisk exponering dag 12–14 resulterade i embryofetalitet (30 %) men inte fostermissbildningar (se avsnitt 4.6).

Fertilitetsstudie

Intraperitoneal administrering av melfalan i dosen 7,5 mg/kg till mus påvisade reproduktionseffekter som anses bero på cytotoxicitet i specifika stadier av manliga könsceller samt induktion av dominant letala mutationer och ärftliga translokationer i postmeiotiska könsceller, särskilt i spermatider i mellan- till sent stadium.

Honor fick melfalan i kliniskt relevant dos och fick därefter bo tillsammans med en obehandlad hane under större delen av deras reproduktiva livslängd. En uttalad minskning i kullstorlek inträffade inom det första intervallet efter behandling, åtföljt av en i det närmaste fullständig återhämtning. Därefter sågs en gradvis minskning i kullstorlek. Detta skedde simultant med en minskning i andelen produktiva honor, ett fynd som var associerat med en inducerad minskning i antalet små folliklar (se avsnitt 4.6).

Gentoxicitet

Melfalan har testats för gentoxicitet i ett antal korttidsmodeller, både *in vitro* och *in vivo*.

Intraperitoneal administrering av melfalan till mus i doser 0,10–3,25 gånger högre än maximal rekommenderad human dos ökade frekvenser av dominanta letala mutationer, kromosomavvikelser, systerkromatidutbyte, mikrokärnor och DNA-enkelsträngsbrott.

De konstaterade mutationerna uppkom i första hand från stora deletioner i post-spermatogonala celler medan andra typer av mutagena mekanismer dominerade i de spermieproducerande cellerna.

Dessa *in vivo*-data får stöd av *in vitro*-studier som visar att cellodlingar med melfalan (i koncentrationer från 0,1 till 25 µM) också inducerade DNA-skada.

Det inducerade dessutom aneuploidi och könslänkade recessiva mutationer i *Drosophila* och mutationer i bakterier. Det var positivt med alla stammar i Ames test i koncentrationer om 200 µg/platta och högre.

Melfalans mutagena aktivitet ökad 3-faldigt i närvaro av S9 metaboliserande preparat i lever vilket är oväntat eftersom melfalan inte anses behöva leveraktivering för att ge en cytotoxisk effekt.

Karcinogenicitet

Melfalan är ett direktverkande alkyliserande medel som är karcinogent via en genotosisk mekanism, vilket stöds av djurstudier.

Utveckling av neoplastiska tumörer i råttor rapporterades efter intraperitoneal administrering av melfalan i doser 0,15–1,61 gånger högre än högsta rekommenderad dos till människa. I mus observerades den karcinogena potentialen vid doser 0,02–1,39 gånger maximal rekommenderade human dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Frystorkat pulver

Povidon K-12

Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Natriumcitrat (vattenfritt)

Propylenglykol

Etanol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Melfalan medac får inte blandas med infusionsvätskor innehållande glukos och det rekommenderas att ENDAST använda natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Efter rekonstituering ska läkemedlet användas omedelbart. Oanvänt läkemedel ska kasseras.

Hållbarhet efter rekonstituering:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning är begränsad och lösningen ska beredas omedelbart före användning. Rekonstituerad lösning (5 mg/ml) ska överföras till infusionspåsen inom 30 minuter och administrering av den utspädda lösningen ska vara avslutad inom 1,5 timme efter rekonstituering.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstider efter öppnande och förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaras i skydd mot kyla.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter konstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (15 ml) av klart typ I-glas, försluten med en 20 mm grå bromobutylgummipropp och ett 20 mm ljusblått flip off-lock med aluminiumkrage.

Vätska: Injektionsflaska (15 ml) av klart typ I-glas försluten med en 20 mm grå bromobutylgummipropp och ett 20 mm mörkblått flip off-lock med aluminiumkrage.

Förpackningsstorlek: Engångsförpackning innehållande 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighet

Melfalan ÄR ETT AKTIVT CYTOTOXISKT LÄKEMEDEL SOM SKA ANVÄNDAS UNDER ÖVERINSEENDE AV LÄKARE MED ERFARENHET AV ADMINISTRERING AV SÅDANA LÄKEMEDEL. Försiktighet ska iakttas under hantering och beredning. Användning av handskar och annan skyddsutrustning rekommenderas för att förhindra kontakt med huden.

Säker hantering av Melphalan medac

Riktlinjer för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel ska följas vid hantering av melfalanberedningar.

Beredning av Melphalan medac pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Melphalan medac injektions-/infusionsvätska, lösning ska beredas i rumstemperatur (cirka 25 °C) genom rekonstituering av det frystorkade pulvret med den medföljande vätskan.

Det är viktigt att både det frystorkade pulvret och medföljande vätska har antagit rumstemperatur innan rekonstitutionen påbörjas. Uppvärmning av spädningsvätskan i handen kan underlätta rekonstitueringen. 10 ml av spädningsvätskan ska tillsättas snabbt, som en enda mängd, till injektionsflaskan med det frystorkade pulvret och genast skakas kraftigt (i minst 120 sekunder) tills en klar färglös till klar ljusbrun lösning utan synliga partiklar erhålls. Varje injektionsflaska måste rekonstitueras individuellt på detta sätt. Den resulterande lösningen innehåller motsvarande 5 mg/ml vattenfritt melfalan och har ett pH-värde på cirka 6,5.

Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och fri från synliga partiklar.

Melphalan medac-lösning har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användning. Lösning som inte använts efter 1 timme ska kasseras enligt gällande riktlinjer för hantering och bortskaffande av cytotoxiska läkemedel.

Om grumlighet eller kristallisering kan ses i den utspädda infusionslösningen ska lösningen kastas.

Den rekonstituerade lösningen ska inte kylas eftersom det kommer att orsaka utfällning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft
für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36814

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 oktober 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.03.2020