

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Melphalan Amring toimitetaan pakkauksessa, jossa on yksi kuiva-aineinjektiopullo, joka sisältää melfalaanihydrokloridia määrän, joka vastaa 50 mg melfalaania ja yksi liuotinpullo, joka sisältää 10 ml liuotinta.

Kun valmiste saatetaan käyttökuuntoon 10 ml:lla liuotinta, sisältää saatu liuos 5 mg/ml vedetöntä melfalaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi liuotinpullo 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

Kuiva-aine: Luonnon valkoinen tai vaaleanruskea kylmäkuivattu jauhe

Liuotin: Kirkas, väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia

Käyttökuuntoon saatetun liuoksen pH on 6,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tavanomaisella laskimonsisäisellä annoksella Melphalan Amring on tarkoitettu multippelin myelooman ja edenneen munasarjasyövän hoitoon.

Suurella suonensisäisellä annoksella Melphalan Amring on tarkoitettu yhdessä hematopieettisen kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä multippelin myelooman ja lapsuusiän neuroblastooman hoitoon.

Alueellisena perfuusiona valtimoon annettu Melphalan Amring on tarkoitettu raajojen paikallisesti rajoittuneen malignin melanooman ja raajojen paikallisesti rajoittuneen pehmytkudossarkooman hoitoon.

Melphalan Amring -valmistetta voidaan käyttää edellä mainittuihin käyttöaiheisiin ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden solunsalpaajavalmisteen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Melphalan Amring -valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta pahanlaatuisten syöpien hoidosta. Koska Melphalan Amring on myelosuppressiivinen aine, säännölliset veriarvojen mittaukset ovat välttämättömiä hoidon aikana ja tarvittaessa hoito on keskeytettävä tai annosta on säädettävä.

Veriarvoja on seurattava huolellisesti Melphalan Amring -valmisteen käytön aikana. Jos leukosyyttien tai verihiutaleiden määrä laskee epätavallisesti, hoito on tilapäisesti keskeytettävä (ks. kohta 4.4).

Annostus

Parenteraalinen anto

Melphalan Amring on tarkoitettu ainoastaan suonensisäiseen käyttöön ja alueellisenä perfuusiona valtimoon. Melphalan Amring -valmistetta ei pidä antaa yli 140 mg/m²:n annoksina ilman lisähoitona annettua hematopoeettista kantasolusiirtoa.

Multippeli myelooma

Melphalan Amring annetaan jaksoittain ainoana hoitona tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Prednisonin anto kuuluu myös useaan hoito-ohjelmaan.

Yksinään käytettynä tyypillinen suonensisäisen melfalaanin annosteluaikataulu on 0,4 mg/painokilo (16 mg/m² kehon pinta-alaa kohden) asianmukaisin välein toistettuna (esim. kerran 4 viikon välein) sillä edellytyksellä, että perifeerisen veren solumäärät ovat palautuneet kyseisen ajanjakson aikana.

Suuriannoksisissa hoito-ohjelmissa käytetään yleensä suonensisäisiä kerta-annoksia, jotka ovat 100–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohden (noin 2,5–5,0 mg/painokilo), mutta hematopoeettinen kantasolusiirto on välttämätön lisähoito silloin, kun annostus on yli 140 mg/m² kehon pinta-alaa kohden. Potilaalle suositellaan myös nesteytystä ja tehostettua diureesia.

Munasarjan adenokarsinooma

Kun valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä suonensisäisesti, käytetty annos on usein ollut 1 mg/painokilo (noin 40 mg/m², kehon pinta-ala) 4 viikon välein annettuna.

Kun valmistetta on annettu yhdessä muiden solunsalpaajavalmisteiden kanssa, käytetty suonensisäinen annostus on ollut 0,3–0,4 mg/painokilo (12–16 mg/m² kehon pinta-alaa kohden) 4–6 viikon välein annettuna.

Edennyt neuroblastooma

Kun valmiste on annettu joko ainoana hoitona tai yhdessä sädehoidon ja/tai muiden solunsalpaajavalmisteiden kanssa, annokset ovat olleet 100–240 mg/m² kehon pinta-alaa kohden (joskus jaettuna tasan 3 peräkkäiselle päivälle) yhdessä lisähoitona annetun hematopoeettisen kantasolusiirron kanssa.

Maligni melanooma

Hypertermistä alueellista perfuusiota melfalaanilla on käytetty adjuvanttihoitona varhaisen malignin melanooman leikkaukselle ja palliatiivisena hoitona edenneeseen mutta alueellisesti rajoittuneeseen sairauteen. Perfuusiota varten on perehdyttävä tieteelliseen kirjallisuuteen, jossa kuvataan yksityiskohtaisesti perfuusiotekniikka ja käytetty annostus. Tyypillinen annostus yläraajojen perfuusiolle on 0,6–1,0 mg/painokilo ja alaraajojen perfuusiolle 0,8–1,5 mg/painokilo.

Pehmytkudossarkooma

Hypertermistä alueellista perfuusiota melfalaanilla on käytetty paikallisesti rajoittuneiden pehmytkudossarkoomien kaikkien asteiden hoitoon, yleensä yhdessä leikkauksen kanssa. Tyypillinen annostus yläraajojen perfuusiolle on 0,6–1,0 mg/painokilo ja alaraajojen perfuusiolle 1–1,4 mg/painokilo.

Pediatriset potilaat

Melfalaanin käyttö lapsille tavanomaista annostusta käyttäen on harvoin indikoitua eikä annossuosituksia voida antaa. Suuriannoksista melfalaania yhdessä lisähoitona annetun hematopoeettisen kantasolusiirron kanssa on käytetty lapsuusiän neuroblastooman hoitoon, ja tällöin voidaan käyttää kehon pinta-alaan perustuvia annossuosituksia kuten aikuisilla.

Iäkkäät

Tätä potilasryhmää koskevaa erityistä tietoa ei ole, vaikka melfalaania annetaan usein iäkkäille potilaille tavanomaisina annoksina.

Kokemus suuriannoksisen melfalaanin käytöstä iäkkäille potilaille on rajallista. Harkintaa on siksi käytettävä potilaan riittävän toimintakyvyn ja elintoiminnan varmistamiseksi, ennen kuin suuriannoksista Melphalan Amring -valmistetta käytetään iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma, joka muutenkin vaihtelee henkilöstä toiseen, on heikompaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Olemassa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella ei voida antaa selkeitä suosituksia annoksen pienentämiseen annosteltaessa melfalaania potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mutta on perusteltua antaa alussa pienempiä annoksia, kunnes potilaan sietokyky on selvitetty.

Kun Melphalan Amring -valmistetta käytetään tavanomaisella suonensisäisellä annostuksella (16–40 mg/m² kehon pinta-alaa kohden), on suositeltavaa pienentää aloitusannosta 50 %:lla ja määrittää senjälkeinen annostus hematologisen suppression asteen mukaan.

Tarve pienentää suuria melfalaaniannoksia (100–240 mg/m² kehon pinta-alaa kohden) riippuu munuaisten vajaatoiminnan asteesta, siitä onko hematopoeettiset kantasolut annettu takaisin infuusiona sekä terapeuttisesta tarpeesta. Melphalan Amring -valmistetta ei pidä antaa yli 140 mg/m²:n annoksina ilman lisähoitona annettua hematopoeettista kantasolusiirtoa.

Ohjeellisesti suuriannoksisen melfalaanihoidon annosta pienennetään tavallisesti 50 %, kun melfalaani annetaan ilman lisähoitona annettua hematopoeettista kantasolusiirtoa potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min).

Suuriannoksista melfalaania (yli 140 mg/m²) ilman lisähoitona annettua hematopoeettista kantasolusiirtoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on vaikeampi munuaisten vajaatoiminta.

Suuriannoksista melfalaania on käytetty hyvin tuloksin yhdessä lisähoitona annetun hematopoeettisen kantasolusiirron kanssa jopa dialyysipotilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Yksityiskohdat on tarkistettava asianmukaisesta kirjallisuudesta.

Tromboemboliset tapahtumat

Melfalaanin käyttöön yhdessä lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdessä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa liittyy suurentunut laskimotromboemolian (lähinnä syvien laskimotukosten ja kehkoemolian) riski.

Tromboosiprofylaksi on annettava vähintään hoidon viiden ensimmäisen kuukauden ajan potilaille, joilla on tromboosin lisäriskitekijöitä. Päätös tromboosiprofylaktisista varotoimista on tehtävä jokaisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos potilaalla ilmenee mitä tahansa tromboembolisia tapahtumia, hoito on keskeytettävä ja on aloitettava hoitokäytäntöjen mukainen antikoagulanttihoito. Kun potilaan tila on vakaa antikoagulanttihoitolla ja tromboembolisen tapahtuman mahdolliset komplikaatiot on hoidettu, melfalaani voidaan aloittaa uudelleen yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa alkuperäisellä annoksella hyöty-riskiarvioinnin perusteella. Potilaan antikoagulanttihoitoa on jatkettava melfalaanihoidon ajan.

Antotapa

Kun Melphalan Amring -liuos annetaan laskimoon, suositellaan, että valmiste annetaan hitaana injektiona nopeasti virtaavaan infuusioliuokseen puhdistetun injektioportin kautta.

Jos injektiota ei voida antaa suoraan nopeasti virtaavaan infuusioliuokseen, Melphalan Amring -liuos voidaan antaa laimennettuna infuusiopussissa.

Melphalan Amring ei ole yhteensopiva dekstroosia sisältävien infuusioliuosten kanssa ja sitä suositellaan käytettäväksi vain 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuoksen kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Kun Melphalan Amring laimennetaan infuusioliuokseen, sen säilyvyys heikkenee ja hajoamisnopeus kasvaa nopeasti lämpötilan noustessa. Jos Melphalan Amring infusoidaan noin 25 °C:n huoneenlämmössä, liuoksen valmistelun aloittamisesta infusion loppuun saa kulua enintään 1,5 tuntia.

Jos käyttökuntoon saatetuissa tai laimennetuissa liuksissa havaitaan vähäistäkin sameutta tai kiteytymistä, valmistettu liuos on hävitettävä.

Melphalan Amring -liuoksen mahdollisen ekstravasaation välttämiseksi on noudatettava varovaisuutta, ja jos perifeerinen suoniysteys on huono, on harkittava keskuslaskimoyhteyden käyttöä.

Jos suuriannoksista Melphalan Amring -hoitoa annetaan yhdessä autologisen luuydinsiirteen kanssa tai ilman sitä, valmiste suositellaan antamaan keskuslaskimoyhteyden kautta.

Kun valmiste annetaan alueellisena perfuusiona valtimoon, on perehdyttävä alan kirjallisuuteen, jossa antotapa on kuvattu yksityiskohtaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea myelosuppressio (leukosyyttien määrä < 2 000/mm³, verihiutaleiden määrä < 50 000/mm³)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melphalan Amring on sytotoksinen lääke, joka luetaan alkyloivien aineiden luokkaan. Vain sellaisten lääkkeiden tulee määrätä melfalaania, joilla on aikaisempaa kokemusta vastaavien aineiden käytöstä pahanlaatuisten syöpien hoidossa.

Kuten kaikkien suuriannoksisten solunsalpaajien yhteydessä, varotoimia on otettava käyttöön tuumorilyysioireyhtymän ehkäisemiseksi.

Immunisointi eläviä organismeja sisältävällä rokotteella saattaa johtaa infektiin potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, säännölliset veriarvojen mittaukset ovat olennaisia hoidon aikana ja annosta on lykättävä tai säädettävä tarpeen mukaan.

Melphalan Amring -liuos voi aiheuttaa paikallisen kudoksen vaurion, jos ekstravasaatiota ilmenee. Sen vuoksi sitä ei pidä antaa suorana injektiona perifeeriseen suoneen. Suositellaan, että Melphalan Amring -liuos annetaan hitaana injektiona nopeasti virtaavaan infuusioliuokseen puhdistetun injektioportin kautta tai keskuslaskimoyhteyden kautta.

Huomioiden hoitoon liittyvät riskit ja tukihoidon tarve, suuriannoksisen melfalaanin anto on rajoitettava erikoissairaanhoidon, joissa on asianmukaiset tilat, ja hoidon saavat toteuttaa vain kokeneet klinikot.

Suuriannoksista melfalaania saaville potilaille on harkittava tarpeen mukaan profylaktisten infektiolääkkeiden ja verivalmisteiden antoa.

Harkintaa on käytettävä potilaan riittävän toimintakyvyn ja elintoiminnan varmistamiseksi ennen suuriannoksisen melfalaanin käyttöä. Melfalaania ei pidä antaa yli 140 mg/m²:n annoksina ilman lisähoitona annettua hematopoieettista kantasolusiirtoa.

Kuten aina solunsalpaajia käyttävässä kemoterapiassa, riittäviä raskaudenehkäisykeinoja on käytettävä, kun jompikumpi kumppaneista saa Melphalan Amring -valmistetta.

Melphalan Amring -valmisteen turvallinen käsittely

Melphalan Amring -valmisteen käsittelyssä on noudatettava sytotoksisten lääkkeiden käsittelyohjeita.

Seuranta

Koska melfalaani on voimakas myelosuppressiivinen aine, on tärkeää, että veriarvoja seurataan huolellisesti hoidon aikana liiallisen myelosuppression ja korjautumattoman luuytimen aplasian riskin välttämiseksi. Veriarvot voivat laskea vielä sen jälkeen, kun hoito on lopetettu. Sen vuoksi hoito on keskeytettävä, kun havaitaan merkkejä liian suuresta leukosyyttien tai verihituleiden määrän laskusta. Lisääntyneen luuydintoksisuuden vuoksi Melphalan Amring -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka ovat saaneet äskettäin sädehoitoa tai kemoterapiaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma voi olla hitaampaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joilla voi myös olla ureemista luuytimen suppressiota. Annoksen pienentäminen voi siksi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Katso kohdasta 4.8 tietoa veren ureapitoisuuden kohoamisesta.

Mutageenisuus

Melfalaani on mutageeninen eläimillä, ja kromosomipoikkeamia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa lääkkeellä.

Karsinogeenisuus

Melfalaanin, kuten muiden alkyloivien aineiden, on ilmoitettu olevan leukemogeeninen. Akuuttia leukemiaa on raportoitu tapauksissa, joissa melfalaania on käytetty amyloidoosin, malignin melanooman, multipelin myelooman, makroglobulinemian, kylmä-agglutiniinisyndrooman ja munasarjasyövän hoitoon.

Verrattaessa alkyloivia aineita saaneita munasarjasyöpöpotilaita sellaisiin, jotka eivät saaneet niitä, havaittiin, että alkyloivien aineiden, kuten melfalaanin, käyttö lisäsi merkittävästi akuuttia leukemiaa.

Ennen hoidon aloittamista leukemogeenistä riskiä on verrattava mahdollisiin hoidosta koituihin hyötyihin, kun harkitaan melfalaanin käyttöä.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan heikentymistä naisilla, joilla ei ole ollut vaihdevuosisia, ja aiheuttaa amenorreaa merkittäväällä määrällä potilaita.

Eläinkokeiden perusteella on osoitettu, että melfalaanilla voi olla haitallisia vaikutuksia spermatogeneesiin (ks. kohta 5.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani saattaa aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriliteettiä miespotilailla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,3 mmol (53 mg) natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 % etanolia (alkoholia), eli enimmillään 0,4 mg per injektiopullo, mikä vastaa 10 ml olutta tai 4,2 ml viiniä. Haitallista alkoholisteille. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 6 ml propyleeniglykolia per injektiopullo.

Samanaikainen käyttö 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 saattaa kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Siksi propyleeniglykolin antoa raskaana oleville tai imettäville potilailla on harkittava tapauskohtaisesti.

Kliinistä seurantaan tarvitaan potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, sillä erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuuttia tubulusnefroosia), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä organismeja sisältävien rokotteiden antoa ei suositella potilailla, joiden immuunipuolustus on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Nalidiksiinihappo yhdessä suuriannoksisen laskimonsisäisen melfalaanin kanssa on aiheuttanut lapsipotilaiden kuolemia hemorraagisen enterokoliitin vuoksi.

Kun pediatria potilaita on hoidettu busulfaani-melfalaaniyhdistelmällä, on raportoitu, että melfalaanin anto alle 24 tuntia viimeisen suun kautta annetun busulfaaniannoksen jälkeen saattaa vaikuttaa toksisuuksien kehittymiseen.

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on kuvattu luuytimensiirtopotilailla, jotka saivat suuriannoksista melfalaania laskimoon ja sen jälkeen siklosporiinia käänteishyljinnän estämiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Kuten kaikkien sytotoksisten hoitojen yhteydessä, melfalaania saavien miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ja luotettavaa ehkäisyä kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta, mutta melfalaanin mutageeniset ominaisuudet ja rakenteellinen samankaltaisuus teratogeenisiin yhdisteisiin huomioiden on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia lääkeaineella hoidettavien potilaiden lapsissa.

Melfalaanin käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä raskauden ja erityisesti ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Jokaisessa yksittäisessä tapauksessa mahdollista riskiä sikiölle on verrattava odotettavissa olevaan hyötyyn äidille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö melfalaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Melfalaania saavat äidit eivät saa imettää.

Hedelmyllisyys

Melfalaani aiheuttaa munasarjojen toiminnan heikentymistä naisilla, joilla ei ole ollut vaihdevuosisia, ja aiheuttaa amenorreaa merkittäväällä määrällä potilaita.

Eläinkokeiden perusteella on osoitettu, että melfalaanilla voi olla haitallisia vaikutuksia spermatogeneesiin (ks. kohta 5.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani saattaa aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriliteettiä miespotilailla.

Melfalaanihoitoa saaville miehille suositellaan, että he eivät siitä lasta hoidon aikana ja kuuteen kuukauteen hoidon jälkeen ja että he keskustelevat sperman keräämisestä ennen hoidon aloittamisesta johtuen melfalaanihoidon mahdollisesti aiheuttamasta pysyvästä steriliteetistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei ole olemassa tietoja melfalaanihoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Farmakologisen profiilin perusteella tällaista vaikutusta ei ole odotettavissa. Syöpähoitoa saavia potilaita neuvottaessa on suositeltavaa huomioida heidän yleinen terveydentilansa.

4.8 Haittavaikutukset

Tälle valmisteelle ei ole olemassa nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten esiintymistiheyden arvioinnissa. Haittavaikutusten esiintyvyys saattaa vaihdella käyttöaiheesta ja annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: 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: luuytimen lama, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan

Harvinainen: hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: allergiset reaktiot (ks. kohta Iho ja ihonalainen kudosis)

Melfalaanin aiheuttamia allergisia reaktioita, kuten urtikariaa, edeemaa, ihottumaa ja anafylaktista shokkia on raportoitu melko harvoin aloitusannoksen, toistuvan annoksen ja erityisesti laskimonsisäisen annostuksen yhteydessä. Näihin tapahtumiin liittyviä sydämen pysähdyksiä on myös raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkofibroosi (mukaan lukien kuolemantapauksia)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, suutulehdus suurilla annoksilla

Harvinainen: suutulehdus tavanomaisella annoksella

Ripulin, oksentelun ja suutulehdusten esiintyvyys aiheuttaa annosta rajaavaa toksisuutta potilailla, jotka saavat suuriannoksista melfalaania laskimoon yhdessä autologisen luuydinsiirteen kanssa. Syklofosfamidin anto ennen hoitoa näyttää vähentävän suuriannoksisen melfalaanin aiheuttamien gastrointestinaalisten vaurioiden vaikeusastetta. Yksityiskohdat on tarkistettava kirjallisuudesta.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toimintahäiriöt, jotka voivat vaihdella maksakokeiden poikkeavuuksista kliinisiin tapahtumiin, kuten hepatiittiin ja keltatautiin, ja maksan laskimoita ahtauttavaan tautiin suuriannoksisen hoidon jälkeen

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: hiustenlähtö suurilla annoksilla

Yleinen: hiustenlähtö tavanomaisella annoksella

Harvinainen: makulopapulaarinen ihottuma ja pruritus (ks. myös Immuunijärjestelmä)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Injektio, yksittäisen raajaan annetun perfuusion jälkeen:

Hyvin yleinen: lihasatrofia, lihasfibroosi, myalgia, veren kohonnut kreatiniinifosfokinaasi

Yleinen: lihasaitio-oireyhtymä

Tuntematon: lihasnekroosi, rabdomyolyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: munuaisvaurioista kärsivien myeloomapotilaiden veren ureapitoisuuden on havaittu kohoavan tilapäisesti huomattavan paljon melfalaanihoidon alkuvaiheessa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: subjektiivinen ja ohimenevä lämmön ja/tai kihelmöinnin tunne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Maha-suolikanavan oireet, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat todennäköisimmät akuutin oraalisen yliannostuksen oireet. Akuutin suonensisäisen yliannostuksen välittömät oireet ovat pahoinvointi ja oksentelu. Yliannostuksesta saattaa myös seurata maha-suolikanavan limakalvovaurioita, ja yliannostuksen jälkeen on raportoitu ripulia, joka voi joskus olla hemorragista. Tärkein toksinen vaikutus on luuytimen suppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombositopeniaan ja anemiaan.

Yleisiä tukihoidoja, yhdessä asianmukaisten veren- ja verihiutalesiirtojen kanssa, on annettava tarvittaessa ja sairaalahoitoa on harkittava, antibioottien antamista sekä hematologisten kasvutekijöiden käyttämistä.

Spesifistä antidoottia ei ole. Verenkuva on seurattava tarkoin vähintään neljä viikkoa yliannostuksen jälkeen, kunnes toipumisesta on merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet ja immuunivasteen muuntajat. Alkyloivat lääkeaineet. Tyypisinnappikaasuohdokset. ATC-koodi: L01AA03

Melfalaani on kaksitehoinen alkyloiva aine. Kummastakin bis-2-kloorietyyliryhmästä muodostuvat hiilyhdisteet mahdollistavat alkylaation muodostamalla kovalenttin sidoksen guaniinin 7-typen kanssa, liittäen kaksi DNA-rihmaa ristikkäin ja siten estäen solujen lisääntymisen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen melfalaanin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa. Tämä koskee sekä aikaa, joka kuluu ennen kuin lääke havaitaan plasmassa, että lääkkeen huippupitoisuutta plasmassa.

Melfalaanin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus vaihteli tutkimuksissa 56 %:sta 85 %:iin. Myeloablatiiviseen hoitoon liittyy suuria imeytymisvaihteluita, ja näissä tilanteissa melfalaani voidaan antaa laskimoon.

Jakautuminen

Melfalaani sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin, sitoutumisprosentin ollessa 69–78 %. On näyttöä siitä, että proteiiniin sitoutuminen on lineaarista tavanomaisella annoksella saavutetulla pitoisuudella plasmassa, mutta sitoutuminen saattaa muuttua enemmän pitoisuudesta riippuvaiseksi suuriannoksisella hoidolla saavutetulla pitoisuudella. Seerumin albumiini on merkittävin sitova proteiini, johon sitoutuu noin 55–60 %, ja 20 % sitoutuu happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Lisäksi melfalaanin sitoutumista koskevissa tutkimuksissa on löydetty palautumaton komponentti, joka syntyy alkylaatioissa plasman proteiinien kanssa.

Sen jälkeen, kun kymmenelle munasarjasyöpää tai multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle oli annettu kahden minuutin infuusiona annos, joka vaihteli 5–23 mg/m² kehon pinta-alaa kohden (noin 0,1–0,6 mg/painokilo), keskimääräinen jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa 29,1 ± 13,6 litraa ja keskustilassa 12,2 ± 6,5 litraa.

28 potilaalle, jotka sairastivat erilaisia syöpiä, annettiin 2–20 minuutin infuusiona annoksia, jotka vaihtelivat 70–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohden. Keskimääräinen jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa 40,2 ± 18,3 litraa ja keskustilassa 18,2 ± 11,7 litraa.

Melfalaani läpäisee veri-aivoesteen rajoitetusti. Useat tutkijat ovat ottaneet näytteitä selkäydinnesteestä löytämättä lääkeainetta mitattavissa määrin. Matalia pitoisuuksia (~10 % plasman vastaavista) havaittiin yhdessä suuriannoksisessa tutkimuksessa lapsilla.

Biotransformaatio

In vivo- ja *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että lääkkeen puoliintumisaika määrittyy ihmisellä pääasiassa spontaanin degradaation mukaan eikä niinkään entsyymattisen metabolian perusteella.

Eliminaatio

Kun 13 potilaalle annettiin melfalaania suun kautta annoksella 0,6 mg/painokilo, plasman keskimääräinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika oli 90 ± 57 min ja 11 % lääkeaineesta poistui virtsassa 24 tunnin aikana.

Kun 8 potilaalle annettiin yksi bolusannos melfalaania annoksella 0,5–0,6 mg/painokilo, alustava puoliintumisaika oli 7,7 ± 3,3 min ja terminaalinen puoliintumisaika 108 ± 20,8 min. Melfalaani-injektion jälkeen plasmassa havaittu monohydroksimelfalaani saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa noin 60 minuutin kuluttua ja dihydroksimelfalaani noin 105 minuutin kuluttua. Vastaavanlainen puoliintumisaika, 126 ± 6 min, havaittiin, kun melfalaania lisättiin potilaiden seerumiin

in vitro -olosuhteissa (37 °C). Tämä viittaa siihen, että lääkkeen puoliintumisaika määrittyy ihmisellä pääasiassa spontaanin degradaation mukaan eikä niinkään entsyymattisen metabolian perusteella.

Sen jälkeen, kun kymmenelle munasarjasyöpää tai multippleliä myeloomaa sairastavalle potilaalle oli annettu kahden minuutin infuusiona annos, joka vaihteli 5–23 mg/m² kehon pinta-alaa kohden (noin 0,1–0,6 mg/painokilo), yhdistetty alustava puoliintumisaika oli 8,1 ± 6,6 min ja terminaalinen puoliintumisaika 76,9 ± 40,7 min. Keskimääräiseksi puhdistumaksi kirjattiin 342,7 ± 96,8 ml/min.

Kun 15 lapselle ja 11 aikuiselle annettiin suuriannoksista melfalaania laskimoon (140 mg/m² kehon pinta-alaa kohden) tehostetulla diureesilla, keskimääräinen alustava puoliintumisaika oli 6,5 ± 3,6 min ja terminaalinen puoliintumisaika 41,4 ± 16,5 min. Kun 28 potilaalle, jotka sairastivat erilaisia syöpiä, annettiin valmistetta 2–20 minuutin infuusiona 70–200 mg/m² kehon pinta-alaa kohden, alustava puoliintumisaika oli 8,8 ± 6,6 min ja terminaalinen puoliintumisaika 73,1 ± 45,9 min. Keskimääräinen puhdistuma oli 564,6 ± 159,1 ml/min.

Kun edennyttä malignia melanoomaa sairastavalle yhdelletoista potilaalle tehtiin alaraajan hyperterminen (39 °C) perfuusio annostuksella 1,75 mg/painokilo, keskimääräinen alustava puoliintumisaika oli 3,6 ± 1,5 min ja terminaalinen puoliintumisaika 46,5 ± 17,2 min. Keskimääräiseksi puhdistumaksi kirjattiin 55,0 ± 9,4 ml/min.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Melfalaanin puhdistuma saattaa olla heikompaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät

Iän ja melfalaanin puhdistuman tai terminaalisen eliminaatiopuoliintumisajan välillä ei ole osoitettu korrelaatiota (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Melfalaani on mutageeninen eläimillä.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin melfalaania intraperitoneaalisesti kertainjektiona annoksella, joka oli 0,48 -kertainen verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen, todettiin alkioille letaaleja ja teratogeenisiä vaikutuksia. Synnyttämisinä anomaliaina havaittiin poikkeavuuksia aivoissa (vajaakehittyneisyys, epämuodostumat, meningoseele ja enkefaloseele) ja silmissä (anoftalmia ja mikroftalmia), alaleukaluun ja hännän kehittymättömyyttä sekä maksatyriä. Sikiönmenetyksiä ilmeni runsaasti ja sikiöissä todettiin poikkeavuuksia, kun päivänä 6 altistus oli 0,48-kertainen verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ja päivänä 9 altistus oli 0,81-kertainen verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen. Päivinä 12–14 annettu kerta-annos, joka oli 2,42-kertainen verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen, oli alkioille letaali (30 %), mutta ei aiheuttanut sikiöille poikkeavuuksia (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyystutkimukset

Hiiirille intraperitoneaalisesti annettu melfalaaniannos 7,5 mg/kg vaikutti lisääntymiskykyyn.

Vaikutukset johtuvat sytotoksisuudesta tietyissä urosten itusolujen kehitysvaiheissa, ja ne aiheuttivat dominoivia kuolemaan johtaneita mutaatioita ja perinnöllisiä translokaatioita meioosin jälkeisissä itusoluissa etenkin keski- ja myöhäisvaiheen spermateideissä.

Naarashiiret saivat melfalaania kliinisesti merkittävillä annoksilla, minkä jälkeen ne sijoitettiin samaan tilaan hoitamattoman uroshiiren kanssa lähes koko hedelmällisen iän ajaksi. Ensimmäisen hoidonjälkeisen jakson aikana poikueiden koko väheni huomattavasti, minkä jälkeen tilanne palasi

lähes täysin ennalleen. Tämän jälkeen poikueiden koko pienehi vähitellen. Samaan aikaan lisääntymiskykyisten naaraiden osuus pienehi – löydös liitettiin follikkelien määrän aiheutettuun vähenemiseen (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuus

Melfalaanin genotoksisuutta on tutkittu lukuisilla lyhytkestoisilla määrityksillä sekä *in vitro* että *in vivo*.

Hiirillä melfalaanin intraperitoneaalinen anto annoksilla, jotka olivat 0,10–3,25 kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen, lisäsi vallitsevasti periytyvien kuolemaan johtavien mutaatioiden, kromosomipoikkeavuuksien, sisarkromatidivaihdosten, mikrotumien ja DNA-juosteen katkoksien esiintymistiheyttä.

Havaitut mutaatiot olivat pääasiassa lähtöisin alkusiemensoluvaiheen jälkeen ilmenneistä laajoista deleetioista, kun taas muut mutageeniset mekanismit olivat vallitsevia alkusiemensoluissa.

Näitä *in vivo* saatuja tietoja tukevat *in vitro* -tutkimukset, joissa osoitettiin, että myös soluviljelmän käsittely melfalaanilla (pitoisuuksilla 0,1–25 µM) aiheutti DNA-vaurioita.

Lisäksi käsittely aiheutti aneuploidiaa ja sukupuoleen kytkeytyviä resessiivisiä letaaleja mutaatioita *Drosophila*-kärpäsissä sekä mutaatioita bakteereissa. Amesin testissä tulos oli positiivinen kaikilla kannoilla pitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 200 µg/alusta. Melfalaanin mutageeninen vaikutus suureni kolminkertaiseksi, kun viljelmään lisättiin maksan S9-fraktiota metaboloivia preparaatteja, mikä on odottamatonta, koska melfalaanin ei katsota tarvitsevan maksan aktivaatiota sytotoksisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Karsinogeenisuus

Melfalaani on suoravaikutteinen alkyloiva aine, jonka karsinogeenisuus perustuu genotoksiseen mekanismiin. Tämä on riittäväällä varmuudella osoitettu eläinkokeissa.

Neoplastisten kasvainten kehittymistä ilmoitettiin rotilla, joille annettiin intraperitoneaalisesti melfalaania annoksilla, jotka olivat 0,15–1,61 kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen; hiirillä mahdollinen karsinogeenisuus havaittiin annoksilla, jotka olivat 0,02– 1,39 kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kylmäkuivattu jauhe

Povidoni K-12

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Liuotin

Natriumsitraattianhydraatti

Propyleeniglykoli

Etanoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Melphalan Amring ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusioliuosten kanssa ja sitä suositellaan käytettäväksi **vain** 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuoksen kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

Valmiste on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt annos on hävitettävä.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika:

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on rajallista, minkä vuoksi liuos on valmistettava välittömästi ennen käyttöä. Käyttökuntoon saatettu liuos (5 mg/ml) on siirrettävä infuusiopussiin alle 30 minuutissa ja laimennettu liuos on annettava 1,5 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine: Kirkas tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo (15 ml), jossa on harmaa 20 mm:n bromobutylikumitulppa ja sininen 20 mm:n alumiininen repäisysinetti.

Pakkauskoko: Yksi injektio pullo, joka sisältää 50 mg melfalaania.

Liutin: Kirkas tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo (15 ml), jossa on harmaa 20 mm:n bromobutylikumitulppa ja tummansininen 20 mm:n alumiininen repäisysinetti.

Pakkauskoko: Yksi injektio pullo, joka sisältää 10 ml liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimet

Melfalaani on sytotoksinen aine, jota saavat määrätä vain lääkärit, joilla on koke musta näiden lääkevalmisteiden käytöstä. Varovaisuutta on noudatettava käsittelyn ja käyttökuntoon saattamisen aikana. Suojakäsineiden ja muiden suojavaatteiden käyttö on suositeltavaa ihokontaktin välttämiseksi.

Melphalan Amring -valmisteen turvallinen käsittely

Melfalaanivalmisteiden käsittelyssä on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyohjeita.

Melphalan Amring -kuiva-aineen ja liuotimen käyttökuntoon saattaminen injektio ta i infuusiota varten:

Melphalan Amring -liuos injektio ta i infuusiota varten on valmistettava huoneenlämpötilassa (noin 25 °C) saattamalla kylmäkuivattu jauhe käyttökuntoon mukana tulevalla liuottimella.

On tärkeää, että sekä kylmäkuivattu jauhe että mukana tuleva liuotin ovat huoneenlämpöisiä ennen käyttökuntoon saattamisen aloittamista. Liuotimen lämmittäminen kädessä saattaa auttaa käyttökuntoon saattamisessa. 10 ml liuotinta lisätään nopeasti kertamääränä kylmäkuivattua jauhetta sisältävään injektio pulloon ja injektio pulloa ravistetaan heti voimakkaasti (noin 2 minuutin ajan) kunnes liuos on kirkasta tai kirkasta ja vaaleanruskeaa eikä se sisällä näkyviä hiukkasia. Jokainen injektio pullo on saatettava käyttökuntoon yksitellen samalla tavalla. Saatu liuos sisältää 5 mg/ml melfalaania ja liuoksen pH on noin 6,5.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Melphalan Amring -liuoksen säilyvyys on rajallista ja se on valmistettava välittömästi ennen käyttöä. Käyttämätön liuos on hävitettävä tunnin kuluttua sytotoksisten lääkeaineiden hävittämistä koskevien tavanomaisten käytäntöjen mukaisesti.

Jos laimennetussa infuusioliuoksessa havaitaan sameutta tai kiteytymistä, valmistettu liuos on hävitettävä.

Käyttökuntoon saatettua liosta ei saa säilyttää jääkaapissa, sillä tällöin se sakkaantuu.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AMRING FARMA SRL
7 Mircea Eliade Boulevard
Building 1, 1st floor, Apt. 3
District 1, Bukarest
Romania

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35667

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förpackning Melphalan Amring innehåller en injektionsflaska melfalanhydroklorid som pulver motsvarande 50 mg melfalan samt en injektionsflaska med spädningsvätska innehållande 10 ml vätska.

Injektionsflaska rekonstituerad med 10 ml spädningsvätska innehåller 5 mg/ml vattenfritt melfalan.

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver: naturvitt till ljusbrunt frystorkat pulver

Spädningsvätska: klar, färglös vätska, fri från synliga partiklar

Rekonstituerad lösning har ett pH på 6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melphalan Amring, vid konventionell intravenös dosering, är indicerat för behandling av multipelt myelom och avancerad äggstockscancer.

Melphalan Amring, vid hög intravenös dosering, är indicerat, med eller utan hematopoetisk stamcellstransplantation, för behandling av multipelt myelom och neuroblastom hos barn.

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

I ovanstående indikationer kan Melphalan Amring användas ensamt eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Melphalan Amring bör endast förskrivas till patienter av läkare med erfarenhet av behandling av maligna sjukdomar. Eftersom Melphalan Amring är ett myelosuppressivt medel, är det nödvändigt att utföra kontroller på blodstatus under behandlingen. Avbryt administreringen eller justera dosen om

nödvändigt. Melphalan Amring bör endast användas under noggrann hematologisk kontroll. Om antalet leukocyter eller trombocyter sjunker ovanligt mycket, bör behandlingen avbrytas tillfälligt (se avsnitt 4.4).

Dosering

Parenteral administrering

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

Multipelt myelom

Melphalan Amring administreras intermittent ensamt, eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel. Administrering av prednison har också inkluderats i ett antal behandlingsregimer.

Vid användning som enda medel upprepas ett intravenöst doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m² kroppsytan) 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 engångsdoser om 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5–5 mg/kg kroppsvikt), men hematopoetisk stamcellsräddning blir nödvändig vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsytan. Hydrering och forcerad diures rekommenderas.

Äggstockscancer

Vid användning intravenöst som enda medel har en dos på 1 mg/kg kroppsvikt (cirka 40 mg/m² kroppsytan) ofta administrerats med 4 veckors mellanrum.

Vid kombination med andra cytotoxiska läkemedel har intravenösa doser på 0,3–0,4 mg/kg kroppsvikt (12–16 mg/m² kroppsytan) administrerats med 4 till 6 veckors mellanrum.

Avancerat neuroblastom

Doser mellan 100–240 mg/m² kroppsytan (ibland uppdelade lika över 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

Hypertermisk regional perfusion med melfalan har använts som adjuvans till kirurgi vid tidigt utvecklad malignt melanom och som palliativ behandling för avancerad men lokaliserad sjukdom. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till den vetenskapliga litteraturen. Ett generellt dosintervall för perfusion i övre extremiteter är 0,6–1,0 mg/kg kroppsvikt och i nedre extremiteter 0,8–1,5 mg/kg kroppsvikt.

Mjukdelssarkom

Hypertermisk regional perfusion med melfalan har använts vid behandling av alla stadier av lokaliserat mjukdelssarkom, vanligtvis i kombination med kirurgi. Ett generellt 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, vid konventionell dosering, ges endast sällan till barn och doseringsriktlinjer kan inte anges. Melfalan i hög dos, i samband med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts vid neuroblastom hos barn och doseringsriktlinjer baserade på kroppsytan, som för vuxna, kan användas.

Äldre patienter

Fastän melfalan ofta använts hos äldre patienter i konventionella doser finns ingen specifik information tillgänglig för administrering till denna patientgrupp.

Erfarenheten vid användning av höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Man bör därför säkerställa att allmäntillstånd och organfunktion är tillfredsställande innan man använder en hög dos Melphalan Amring till äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

När Melphalan Amring används vid konventionell intravenös dosering (16–40 mg/m² kroppsytta) rekommenderas att initiala dosen minskas med 50 % och att efterföljande dosering bestäms av graden hematologisk suppression.

Vid höga intravenösa doser av melfalan (100–240 mg/m² kroppsytta) beror behovet av dosreduktion på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har återförts samt behov av behandling. Melphalan Amring ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över 140 mg/m².

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

Höga doser melfalan (mer än 140 mg/m²) utan hematopoetisk stamcellsräddning ska inte användas hos patienter med måttlig till svår nedsatt njurfunktion.

Höga doser melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även hos dialyspatienter med njurinsufficiens i slutstadiet. Konsultera relevant litteratur för ytterligare detaljer.

Tromboemboliska händelser

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

Trombosprofylax ska administreras under minst de första 5 månaderna av behandlingen, särskilt till patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos. Beslut om att vidta åtgärder för trombosprofylax ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen sättas ut och standardbehandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer till den tromboemboliska händelsen har behandlats, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återinsättas på den ursprungliga dosen efter en nytta-risk bedömning. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

Administreringssätt

Vid intravenös administrering rekommenderas att Melphalan Amring ges som långsam injektion via en rengjord injektionsport under samtidig snabb och kontinuerlig intravenös infusion.

Om direkt injektion på detta sätt inte är möjlig kan Melphalan Amring injektionsvätska ges utspädd i infusionspåse.

Melphalan Amring är inte kompatibel med infusionslösningar innehållande dextros och det rekommenderas att endast infusionslösning med natriumklorid 9 mg/ml används.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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

Om grumlighet eller kristallisering påvisas i rekonstituerad eller utspädd lösning ska läkemedlet genast kasseras.

Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasering med Melphalan Amring och om det föreligger svårigheter att få fullgott flöde genom perifer ven ska central venkateter övervägas.

Om Melphalan Amring ges i högdos, med eller utan autolog stamcellstransplantation, rekommenderas administrering via central venkateter.

För regional arteriell perfusion hänvisas till facklitteraturen för detaljerad metodik.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Alvarlig myelosuppression (leukocyter $<2000/\text{mm}^3$, trombocyter $<50\,000/\text{mm}^3$).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Som vid all kemoterapibehandling med högdos dosering 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 Amring injektionsvätska kan orsaka lokal vävnadsskada om extravasering inträffar och därför ska läkemedlet inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven. Det rekommenderas att Melphalan Amring lösning administreras som långsam injektion via en infartskanyl under samtidig snabb och kontinuerlig intravenös infusion eller via en central venkateter.

Med tanke på de risker som är involverade och den understödande vård som krävs bör administrering av höga doser melfalan endast ges på specialistkliniker, där lämplig utrustning finns under ledning av erfarna läkare.

Hos patienter som får en hög dos melfalan bör hänsyn tas till den profylaktiska administreringen av antiinfektiva medel och administrering av blodprodukter efter behov.

Tillfredsställande allmäntillstånd och organfunktion bör säkerställas före användning av melfalan som högdos. Melfalan ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över $140\text{ mg}/\text{m}^2$.

Som med all cytotoxisk kemoterapi ska lämpligt preventivmedel användas när endera partnern tar Melphalan Amring.

Säker hantering av Melphalan Amring

Vid hantering av Melphalan Amring beredningar skall lokala riktlinjer för cytotoxiska läkemedel följas.

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 Amring ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen genomgått strålbehandling eller kemoterapi med tanke på ökad benmärgstoxicitet.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion och dessa patienter kan också ha uremisk benmärgssuppression. Dosreduktion kan därför vara nödvändigt (se avsnitt 4.2). Se avsnitt 4.8 beträffande förhöjd nivå av urea i blodet.

Mutagenicitet

Melfalan är mutagen hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlats med läkemedlet.

Carcinogenicitet

Melfalan, liksom andra alkylerande medel, har rapporterats vara leukemogent. Det har förekommit rapporter om akut leukemi som uppstått efter behandling med melfalan vid behandlingar av sjukdomar såsom amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutinsyndrom (kall hemolytisk anemi) och äggstockscancer.

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

Den leukemogena risken måste vägas mot nyttan av behandlingen vid användande av melfalan.

Påverkan på fertilitet

Melfalan hämmar funktionen av äggstockarna hos premenopausala kvinnor, vilket leder till amenorré hos ett stort antal patienter.

Vissa djurstudier indikerar att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen. Det är därför möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter.

Innehållsämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 2,3 mmol (53 mg) natrium per injektionsflaska spädningsvätska motsvarande 2,7% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium) för vuxna. Detta läkemedel innehåller 5 % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 0,4 g per injektionsflaska spädningsvätska, motsvarande 10 ml öl eller 4,2 ml vin. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas hos gravida eller ammande kvinnor, barn samt högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Detta läkemedel innehåller 6 ml propylenglykol per injektionsflaska spädningsvätska.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas, som etanol, kan inducera 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 lever- eller njurfunktion eftersom biverkningar orsakade

av propylenglykol har rapporterats, såsom njursvikt (akut tubulär nekros), akut njursvikt 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 högdos intravenös melfalan har orsakat dödsfall hos barn beroende på hemorragisk enterokolit.

För regimen busulfan-melfalan har det i den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan, inom 24 timmar efter senaste administrering av peroralt busulfan, kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos stamcellstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan i högdos och som därefter erhållit ciklosporin för att förhindra graft-versus-host-sjukdom (GVH).

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 upp till tre månader efter att behandlingen har avslutats.

Graviditet

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

När så är möjligt ska användning av Melfalan undvikas under graviditet, särskilt under den första trimestern. I varje enskilt fall bör den potentiella faran för fostret vägas mot den förväntade nyttan för modern.

Amning

Det är okänt om melfalan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Mammor som behandlas med melfalan ska inte amma.

Fertilitet

Melfalan hämmar funktionen av äggstockstockarna hos premenopausala kvinnor, vilket har resulterat i amenorré hos ett stort antal patienter.

Vissa djurstudier indikerar att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesis (se avsnitt 5.3). Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter.

Det rekommenderas att män som behandlas med melfalan inte bör bli far till ett barn 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 som ett resultat av behandlingen med melfalan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av behandling med melfalan på förmågan att framföra fordon och

använda maskiner. Baserat på den farmakologiska profilen förväntas inte en sådan effekt. Vid rådgivning av patienter som behandlats för maligna sjukdomar rekommenderas att bedöma det allmänna hälsotillståndet.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvensen av biverkningar. Incidensen av biverkningar kan variera beroende på indikation och dos erhållen, samt om den ges i kombination med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$ och $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$, mycket sällsynta $< 1/10\ 000$ samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blod 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, klåda och anafylaxi har rapporterats som mindre vanliga reaktioner, både i början och under behandlingen, och särskilt efter intravenös administrering. Hjärtstillestånd har också rapporterats i sällsynta fall i samband med sådana händelser.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom och idiopatisk lungfibros (inklusive rapporterade dödsfall)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré, stomatit vid höga doser
Sällsynta: stomatit vid normal dos

Incidensen av diarré, kräkningar och stomatit utgör den dosbegränsande toxiciteten hos patienter som fått intravenös högdosbehandling med melfalan i samband med autolog stamcellstransplantation. Förbehandling med cyklofosamid verkar minska allvarlighetsgraden av gastrointestinala skador som orsakas av höga doser melfalan och litteraturen bör konsulteras för ytterligare detaljer.

Lever och gallvägar

Sällsynta: leversjukdomar, som kan omfatta onormala testvärden av levern till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot; venoocklusiv sjukdom efter högdosbehandling

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci vid höga doser
Vanliga: alopeci vid konventionell dos
Sällsynta: makulopapulösa utslag och klåda (se Immunsystemet)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Injektion, efter perfusion av extremitet:

Mycket vanliga: muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

Vanliga: kompartmentsyndrom

Ingen känd frekvens: muskelnekros, rabdomyos

Njurar och urinvägar

Vanliga: tillfälligt, signifikant förhöjd nivå av urea i blodet 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 till Fimea i Finland

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

eller till Läkemedelsverket i Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Gastrointestinala effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré är de vanligaste tecknen på akut oral överdosering. De omedelbara effekterna av akut intravenös överdosering är illamående och kräkningar. Skador på den gastrointestinala mukosan kan också uppstå och diarré, ibland hemorragisk, har rapporterats efter överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten är benmärgssuppression som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Allmänt understödande åtgärder och lämpliga blod- och trombocyttransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning bör övervägas. Behandling med antiinfektiva medel och hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen känd antidot. Efter överdosering ska blodbilden följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdosering till dess det finns tecken på återhämtning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, alkyliserande medel, kvävesenapsanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Melfalan är ett dubbelfunktionellt alkylerande medel. Bildningen av karboniumintermediärer från vardera av de två bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning med 7-kväve med 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 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 bindning till plasmaproteiner med en rapporterad bindningsgrad på mellan 69 och 78 %. Det finns bevis som pekar på att proteinbindningen är linjär i de plasmakoncentrationer som vanligtvis erhålls vid normal dosering, men bindningen kan bli koncentrationsberoende vid koncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsproteinet och står för cirka 55–60% av proteinbindningen, medan cirka 20% binds till α_1 -syra glykoprotein. Bindningsstudier med melfalan har påvisat förekomsten av en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter administrering av en 2-minuters infusion av doser på mellan 5 till 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 kompartment 29,1 ± 13,6 liter respektive 12,2 ± 6,5 liter.

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsyta som en 2- till 20-minutersinfusion var de genomsnittliga distributionsvolymerna vid steady state och centralt kompartment 40,2 ± 18,3 liter respektive 18,2 ± 11,7 liter.

Melfalan uppvisar en begränsad penetration av blod-hjärnbarriären. I flera studier i vuxna patienter återfanns ingen mätbar koncentration i cerebrospinalvätska. Låga koncentrationer (~10% av plasmakoncentrationen) observerades i en singel studie med högdos på barn.

Metabolism

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

Eliminering

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

Hos 8 patienter som fick en singel bolusdos på 0,5–0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och terminala halveringstiden 7,7 ± 3,3 och 108 ± 20,8 minuter. Efter injektion med melfalan detekterades monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan i plasma hos patienter, med toppnivåer efter 60 minuter respektive 105 minuter. En liknande halveringstid på 126 ± 6 minuter sågs när melfalan tillsattes patientens serum in vitro (37°C), vilket tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymatisk metabolism är den viktigaste faktorn för melfalans halveringstid hos människa.

Efter en 2-minuters infusion av doser mellan 5 och 23 mg/m² kroppsyta (cirka 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var de initiala och terminala halveringstiderna 8,1 ± 6,6 respektive 76,9 ± 40,7 minuter. Ett medelclearance på 342,7 ± 96,8 ml/min noterades.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m^2 kroppsytta) med forcerad diures visade sig de initiala och terminala halveringstiderna vara $6,5 \pm 3,6$ respektive $41,4 \pm 16,5$ minuter. Initiala och terminala halveringstider på $8,8 \pm 6,6$ min respektive $73,1 \pm 45,9$ min registrerades hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m^2 kroppsytta i form av en infusion på 2 till 20 min. Medelclearance vid steady-state var $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Efter hypertermisk (39°C) perfusion av nedre extremiteterna med melfalan i dosen $1,75 \text{ mg/kg}$ kroppsvikt uppmättes genomsnittliga initiala och terminala halveringstider på $3,6 \pm 1,5$ min respektive $46,5 \pm 17,2$ min hos 11 patienter med framskridet malignt melanom. Ett medelclearance på $55,0 \pm 9,4$ ml/min registrerades.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan minska vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

Ingen korrelation har påvisats mellan ålder och melfalans clearance eller melfalans terminala elimineringshalveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Melfalan har visat vara mutagen i djurstudier.

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionsstudier hos råttor som fick en endos intraperitoneal injektion melfalan i en dos av 0,48 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen uppvisade embryonal död och teratogena effekter. Medfödda avvikelser, vilket omfattar hjärnan (outvecklad, deformerad, meningocele och encephalocele), ögon (anoftalmi och mikroftalmi), reduktion av underkäke och svans och hepatocele. Hög fosterdöd och avvikelser hos foster observerades efter minimidoser på 0,48 respektive 0,81 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen vid dag 6 respektive 9. Singeldoser på 2,42 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen mellan dag 12 till 14 resulterade i embryonal död (30%), men inga avvikelser hos foster (se avsnitt 4.6).

Fertilitetsstudier

Intraperitoneal administrering av melfalan i dosen $7,5 \text{ mg/kg}$ hos möss 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 kliniskt relevanta exponeringsnivåer av melfalan 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).

Genotoxicitet

Melfalan har testats, både *in vitro* och *in vivo*, för genotoxicitet i ett antal korttidsstudier. Hos möss som gavs intraperitoneal administrering av melfalan vid doser mellan 0,1–3,25 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen, ökade frekvensen av dominant dödliga mutationer, kromosomala avvikelser, systerkromatidutbyte, mikrokärnor, samt brott i DNA-strängar.

Mutationerna som observerades härstammade främst från stora förluster postspermatogonala medan andra mutagena mekanismer dominerade i spermatogonala stamceller. Dessa *in vivo* data stöds av *in vitro*-studier som visar att behandling med melfalan i cellkulturer (vid koncentrationer från 0,1 till 25 µM) orsakar skador på DNA.

Dessutom inducerades aneuploidi och könsbundna, recessiva dödliga mutationer hos *Drosophila* och mutationer hos bakterier. Det var positivt hos alla stammar i Ames test vid koncentrationer av 200 µg/cellplatta och högre. Den mutagena aktiviteten med melfalan ökade 3-falt i närvaro av lever S9 metaboliserande beredningar, vilket är oväntat då melfalan inte anses behöva aktivering i levern för att ge en cytotoxisk effekt.

Carcinogenicitet

Melfalan är ett direktverkande alkyliserande läkemedel som är cancerogen via en genotoxisk mekanism, vilket har visats i djurstudier.

Utveckling av neoplastiska tumörer hos råttor rapporterades efter intraperitoneal administrering av melfalan vid doser mellan 0,15–1,61 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen. Hos möss observerades carcinogen effekt vid doser mellan 0,02-1,39 gånger den högsta rekommenderade mänskliga dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Frystorkat pulver

Povidon K-12

Saltsyra (för pH-justering)

Spädningsvätska

Natriumcitratanhidrat

Propylenglykol

Etanol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Melphalan Amring är inte kompatibel med infusionslösningar innehållande glukos och det rekommenderas att **endast** fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml används.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Rekonstituerat läkemedel ska användas omedelbart. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Hållbarhet efter rekonstitution:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användande är begränsad, varför lösningen ska beredas omedelbart före användning. Rekonstituerad lösning (5 mg/ml) bör överföras till infusionspåsen inom 30 minuter och infusionen bör avslutas inom 1,5 timmar efter rekonstituering.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena innan användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Injektionsflaska av ofärgat typ-I glas (15 ml) förseglad med en 20 mm grå gummipropp av brombutyl och en 20 mm blåfärgad flip off-lock av aluminium.

Förpackningsstorlek: en injektionsflaska som innehåller 50 mg melphalan.

Spädningsvätska:

Injektionsflaska av ofärgat typ-I glas (15 ml) förseglad med en 20 mm grå gummipropp av brombutyl och en 20 mm mörkt blåfärgad flip off-lock av aluminium.

Förpackningsstorlek: en injektionsflaska som innehåller 10 ml spädningsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder

Melfalan är ett cytostatikum för användning av läkare med erfarenhet av administrering av sådana läkemedel. Försiktighet bör vidtas vid hantering och beredning. Användning av skyddshandskar och lämpliga skyddskläder rekommenderas för att undvika hudkontakt.

Säker hantering med Melphalan Amring

Vid beredning av melfalan skall lokala riktlinjer för cytostatika följas.

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

Melphalan Amring ska beredas vid rumstemperatur (cirka 25 °C), genom rekonstituering av det frystorkade pulvret i den medföljande spädningsvätskan. Det är viktigt att både det frystorkade pulvret och vätskan som tillhandahålls är vid rumstemperatur innan rekonstituering påbörjas. Värma injektionsflaskan med spädningsvätska i handen kan underlätta rekonstitueringen. 10 ml lösning ska tillsättas snabbt som en enda mängd till injektionsflaskan innehållande det frystorkade pulvret. Skaka omedelbart injektionsflaskan kraftigt (i cirka 2 minuter), tills en klar till klar-ljusbrun lösning, utan synliga partiklar, erhålls. Varje injektionsflaska måste rekonstitueras individuellt på detta sätt. Den resulterande lösningen innehåller motsvarande 5 mg/ml melfalan med ett pH på cirka 6,5.

Den rekonstituerade lösningen ska vara klar och fri synliga partiklar.

Melphalan Amring lösning har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användning. Lösning som inte använts efter 1 timma ska kasseras enligt gällande riktlinjer för cytotoxiska läkemedel.

Om grumlighet eller kristallisering påvisas i rekonstituerad eller utspädd lösning ska läkemedlet genast kasseras.

Beredd lösning ska inte förvaras i kylskåp eftersom det då bildas fällning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AMRING FARMA SRL
7 Mircea Eliade Boulevard
Building 1, 1st floor, Apt. 3

District 1, Bukarest
Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35667

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.4.2020