

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainepullo sisältää melfalaanihydrokloridia määrän, joka vastaa 50 mg melfalaania.
Yksi liuotinpullo sisältää 10 ml liuotinta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 5 mg melfalaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 53,5 mg natriumia, 0,4 g etanolia ja 6,2 g propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine: Valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe

Liuotin: Kirkas, väritön liuos, ei näkyviä hiukkasia

Käyttökuntoon saatetun liuoksen pH on 6,0–7,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tavanomaisella laskimonsisäisellä annoksella melfalaani on tarkoitettu multipelin myelooman ja edenneen munasarjasyövän hoitoon.

Suurella suonensisäisellä annoksella melfalaani on tarkoitettu yhdessä hematopieettisen kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä multipelin myelooman ja lapsuusiän neuroblastooman hoitoon.

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

Melfalaania voidaan käyttää edellä mainittuihin indikaatioihin yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajavalmisteiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Melfalaanihoidon tulee tapahtua syöpähoitoihin perehtyneen kokeneen lääkärin valvonnassa.

Yleistietoa

Melfalaani on tarkoitettu ainoastaan suonensisäiseen käyttöön ja alueellisena perfuusiona valtimoon. Melfalaania ei pidä antaa yli 140 mg/m²:n annoksina ilman hematopieettista kantasolusiirtoa lisähoitona annettuna.

Suonensisäisessä annostuksessa on suositeltavaa injisoida melfalaani hitaasti nopeasti kulkevaan infuusioliuokseen puhdistetun injektioportin kautta. Jos suora injektio nopeaan infuusioon ei ole asianmukaista, melfalaani voidaan antaa laimennettuna infuusiopussiin.

Varovaisuutta on noudatettava melfalaanin mahdollisen ekstravasaation välttämiseksi, ja mikäli perifeerinen suonyhteys on huono, on harkittava keskuslaskimoyhteyden käyttöä.

Jos suuriannoksista melfalaania annetaan yhdessä autologisen luuydinsiirteen kanssa tai ilman sitä, valmiste suositellaan antamaan keskuslaskimoyhteyden kautta. Huomioiden hoitoon liittyvät riskit ja tukihoidon tarve (ks. kohta 4.4), suuriannoksisen melfalaanin anto tulee rajoittaa erikoissairaanhoidon keskuksiin, joissa on asianmukaiset tilat, ja hoidon saavat toteuttaa vain kokeneet klinikot.

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

Suojaa potilas suonensisäisen annon aikana ulkoiselta kosketukselta melfalaani-injektio/infuusioliuoksen kanssa (ks. kohta 4.4).

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboosiprofylaksi on annettava vähintään hoidon viiden ensimmäisen kuukauden ajan potilaille, joilla on ylimääräisiä tromboosin riskitekijöitä. 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 tulee keskeyttää ja aloittaa 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-riskiarvioinnista riippuen. Antikoagulanttihoitoa tulee jatkaa potilaalle melfalaanihoidon ajan.

Annostus

Multippeli myelooma

Tavanomainen annostus

Melfalaani annetaan jaksoittain yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Prednisonin anto kuuluu myös useaan hoito-ohjelmaan.

Yksinään käytettynä tyypillinen suonensisäisen melfalaanin annosteluakataulu 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.

Suuri annostus

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.

Munasarjan adenokarsinooma

Kun valmistetta annetaan yksinään 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 solunsalpaajavalmisteen 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 yksinään 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 tehdyn 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. 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 1–1,4 mg/painokilo.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Melfalaanin käyttö lapsille tavanomaista annostusta käyttäen on harvoin indikoitua eikä annossuosituksia voida antaa.

Suuriannoksista melfalaania yhdessä hematopoeettisen kantasolulisähoidon kanssa on käytetty lapsuusiän neuroblastooman hoitoon, ja tällöin voidaan käyttää kehon pinta-alaan perustuvia annossuosituksia.

Katso myös propyleeniglykolia koskeva kappale kohdassa 4.4.

Iäkkäät potilaat

Tätä potilasryhmää koskevaa erityistietoa ei ole, mutta melfalaania annetaan usein

ikäkille potilaille tavanomaisina annoksina.

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

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Melfalaanin puhdistuma, joka muutenkin vaihtelee henkilöstä toiseen, on heikompaa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Olemassa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella ei voida antaa selkeitä annoksen alentamissuosituksia annosteltaessa melfalaania potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, mutta on perusteltua antaa alussa pienempiä annoksia, kunnes potilaan sietokyky on selvitetty. Kun melfalaania käytetään tavanomaisella suonensisäisellä annostuksella (8–40 mg/m² kehon pinta-alaa kohden), on suositeltavaa pienentää aloitusannosta 50 %:lla ja määrittää senjälkeinen annostus hematologisen suppression asteen mukaan.

Tarve pienentää suuria melfalaaniannoksia (100–240mg/m² kehon pinta-alaa kohden) riippuu munuaistoiminnan heikentymisen asteesta, siitä onko hematopoeettiset kantasolut annettu takaisin infuusiona sekä terapeuttisesta tarpeesta. Ohjeellisesti suuriannoksisen melfalaanihoidon annosta pienennetään tavallisesti 50 %, kun melfalaani annetaan ilman hematopoeettista kantasolusiirtoa

lisähoitona potilaille, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min).

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

Katso myös propyleeniglykolia koskeva kappale kohdassa 4.4.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Katso propyleeniglykolia koskeva kappale kohdassa 4.4.

Antotapa

Injektio/infuusio

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja tarvittaessa lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääkevalmisteen on oltava kirkas liuos, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Melfalaani on sytostaatti, 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 infekioon potilaissa, joiden immuunipuolustus on heikentynyt. Eläviä organismeja sisältävien rokotteiden käyttöä ei siksi suositella.

Potilaiden silmät, iho ja limakalvot tulee suojata kosketukselta melfalaani-injektio/infuusionesteen tai käyttökuntoon saatetun liuoksen kanssa.

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, tiheät veriarvojen mittaukset ovat olennaisia hoidon aikana, ja annosta lykätään tai säädetään tarpeen mukaan.

Melfalaani voi aiheuttaa paikallisesti kudosaaurion, mikäli ekstravasaatiota ilmenee. Sen vuoksi sitä ei pidä antaa suorana injektiona perifeeriseen suoneen.

Suuriannoksista melfalaania saaville potilaille on harkittava tarpeen mukaan profylaktisten infektiolääkkeiden antoa ja verivalmisteen antoa. Harkintaa on käytettävä potilaan riittävän toimintakyvyn ja elintoiminnan varmistamiseksi ennen suuriannoksisen melfalaanin käyttöä.

Lisääntyneen luuydintoksisuusvaaran vuoksi melfalaania on annettava varoen potilaille, jotka ovat vastikään saaneet muuta kemoterapiaa tai sädehoitoa.

Kuten aina solunsalpaajia käyttävässä kemoterapiassa, riittäviä raskaudenehkäisykeinoja on käytettävä kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, kun jompikumpi kumppaneista saa melfalaania. Munasarjasyövässä suositellaan käyttämään ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä.

Seuranta

Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, tiheät veriarvojen mittaukset ovat olennaisia hoidon aikana liiallisen myelosuppression ja korjautumattoman luuytimen aplasian välttämiseksi. Veriarvot voivat laskea vielä sen jälkeen, kun hoito on lopetettu. Sen vuoksi hoito on lopetettava välittömästi, kun havaitaan merkkejä liian suuresta leukosyyttien tai verihiutaleiden määrän laskusta.

Ripulin, oksentelun ja suutulehduksen esiintyminen ovat annosta rajoittavia myrkyvaikutuksia potilailla, joille annetaan suuria suonensisäisiä annoksia melfalaania yhdessä autologisen luuytimensiirron kanssa. Esihoito syklofosamidilla vaikuttaa vähentävän suuriannoksisen melfalaanin aiheuttamien maha-suolikanavavaurioiden vaikeusastetta, ja yksityiskohdat on tarkistettava kirjallisuudesta.

Heikentynyt munuaistoiminta

Melfalaanin poistuminen voi olla hitaampaa potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt 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. Potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, tulee tarkkailla huolellisesti yliannostuksen oireiden tai merkkien varalta.

Tromboemboliset tapahtumat

Potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa melfalaanilla yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa, on kohonnut tromboembolisten tapahtumien riski (ks. kohta 4.8). Tromboosiprofylaksia on harkittava erityisesti potilaille, joilla on ylimääräisiä tromboosin riskitekijöitä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Mutageenisuus

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

Karsinogeenisuus

Melfalaanin on ilmoitettu olevan leukemogeeninen. Akuutin leukemian esiintymistä on raportoitu tapauksissa, joissa melfalaania on käytetty amyloidoosisen, malignin melanooman, multipppelin myelooman, makroglobulinemian, kylmä-agglutiniinisyndrooman ja munasarjasyövän hoitoon.

Verrattaessa alkyloivia aineita saaneita munasarjasyöpäpotilaita sellaisiin, jotka eivät saaneet niitä, havaittiin, että alkyloivien aineiden, kuten melfalaanin, käyttö lisäsi merkittävästi akuutin leukemian esiintyvyyttä.

Ennen hoidon aloittamista leukemogeenistä riskiä pitää verrata mahdollisiin hoidosta koituihin etuihin, jos harkitaan melfalaanin käyttöä.

5-prosenttinen etanoli (alkoholi)

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 % etanolia (alkoholi), ts. 0,4 g injektiopulloa kohden.

Se on haitallista alkoholismia sairastaville.

Otettava huomioon raskaana olevilla naisilla, lapsilla ja korkean riskin ryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa samankaltaisia oireita kuin alkoholi.

Lääkärin seuranta on tarpeen potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt.

Samanaikainen anto minkä tahansa alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5 vuoden ikäisille lapsille.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 53,5 mg natriumia injektiopulloa kohden, mikä vastaa 2,7 % WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisestä natriumin enimmäissaannista, 2 g natriumia päivässä.

Seitsemän injektiopulloa on pienin määrä injektiopulloja, jolloin täyttyy/ylittyy 17 mmol:n (391 mg) määrä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Nalidiksiinihappo yhdessä suuriannoksen iv-melfalaanin kanssa on aiheuttanut lapsipotilaiden kuolemia hemorraagisen enterokoliitin vuoksi.

Samanaikaista hoitoa melfalaanilla ja nalidiksiinihapolla tulee välttää.

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

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

Etanoli: katso propyleeniglykolia koskeva kappale edellä kohdassa 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy hedelmällisessä iässä oleville miehille ja naisille

Kuten kaikkien sytotoksisten hoitojen yhteydessä, melfalaania saavien miesten ja naisten on käytettävä tehokkaita ja luotettavia ehkäisykeinoja hoidon aikana sekä kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen. Hormoniehkäisyä tulee välttää munasarjasyövässä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja melfalaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Riskiä ihmisille ei tunneta, mutta melfalaanin mutageeniset ominaisuudet ja rakenteellinen samankaltaisuus teratogeenisiin yhdisteisiin huomioiden on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia lääkeaineella hoidettavien potilaiden lapsissa. Melfalaania ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa melfalaanilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö melfalaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mutageenisten ominaisuuksiensa vuoksi melfalaani on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

Eläinkokeiden perusteella on osoitettu, että melfalaanilla voi olla haitallisia vaikutuksia spermatogeneesiin (ks. kohta 5.3). Siksi on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa tilapäisiä tai pysyviä haittavaikutuksia miespuolisten potilaiden hedelmällisyyteen. Melfalaanihoitoa saaville miehille suositellaan, että he eivät siitä lasta hoidon aikana ja kolmen kuukauden aikana hoidon jälkeen. Sperman kerääminen ja pakastaminen ennen hoitoa on suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole olemassa tietoja melfalaanihoidon vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 uudenaikaista kliinistä dokumentaatiota, jota voisi käyttää haittavaikutusten esiintymistiheyden arvioinnissa. Haittavaikutusten esiintyvyys voi vaihdella käyttöaiheesta ja annoksesta sekä samanaikaisesti annetuista terapeuttisesti vaikuttavista aineista riippuen.

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
Hyvälaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät neoplasmat (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Toissijainen akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuytimen lama, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan, neutropeniaan ja anemiaan.
	Harvinainen	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys ¹ (katso kohta Iho ja ihonalainen kudos).
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.
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 kudos	Hyvin yleinen	Hiustenlähtö suurilla annoksilla.
	Yleinen	Hiustenlähtö tavanomaisella annoksella.
	Harvinainen	Makulopapulaarinen ihottuma ja pruritus (ks. myös Immuunijärjestelmä).
Luusto, lihakset ja sidekudos ²	Hyvin yleinen	Lihastrofia, lihasfibroosi, myalgia, kohonnut kreatiniinifosfokinaasi veressä.
	Yleinen	Lihassaitio-oireyhtymä.
	Tuntematon	Lihaskroosi, rhabdomyolyyysi.
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kohonnut ureapitoisuus ³
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Amenorrea ja atsoospermia.
Verisuonisto ⁴	Tuntematon	Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia.

MedDRA-elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Subjekttiivinen ja ohimenevä lämmön ja/tai kihelmöinnin tunne.

¹Melfalaanin aiheuttamia allergisia reaktioita, kuten urtikariaa, edeemaa, ihottumaa ja anafylaktista shokkia on raportoitu melko harvoin alkuannostuksen, toistuvan annostuksen ja erityisesti laskimonsisäisen annostuksen yhteydessä. Näihin tapahtumiin liittyviä sydämen pysähdyksiä on myös raportoitu harvoin.

²Vain sen jälkeen, kun melfalaani-infuusio on annettu alueellisena perfuusiona raajaan.

³Munuaisvaurioista kärsivien myeloomapotilaiden veren ureapitoisuuden on havaittu kohoavan tilapäisesti huomattavan paljon melfalaanihoidon alkuvaiheessa.

⁴Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, jotka liitetään melfalaanin samanaikaiseen käyttöön talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa ja vähemmässä määrin melfalaanin samanaikaiseen käyttöön lenalidomidin ja prednisonin kanssa, ovat muun muassa seuraavat: syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia (ks. kohdat 4.2. ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Oireet ja merkit

Maha-suolikanavan oireet, mm. pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat todennäköisimmät akuutin oraalisesti yliannostuksen oireet. Akuutin suonensisäisen yliannostuksen välittömät oireet ovat pahoinvointi ja oksentelu. Yliannostuksesta voi myös seurata maha-suolikanavan limakalvovaurioita, ja yliannostuksen jälkeen on raportoitu ripulia, joka voi joskus olla hemorraagista. Tärkein toksinen vaikutus on luuytimen suppressio, joka johtaa leukopeniaan, trombosytopeniaan ja anemiaan.

Hoito

Yleisiä tukihoidoja, yhdessä sopivien veren- ja verihiutalesiirtojen kanssa, tulee antaa tarvittaessa ja on syytä harkita sairaalahoitoa, antibioottien antamista sekä hematologisten kasvutekijöiden käyttämistä. Melfalaanille ei ole spesifistä antidootia. Verenkuva on seurattava tarkoin vähintään neljän viikon ajan yliannostuksen jälkeen, kunnes toipumisesta on merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat aineet, antineoplastiset aineet. Alkyloivat aineet. Typpisinappikaasuanalogit; ATC-koodi: L01AA03

Vaikutusmekanismi

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

5.2 Farmakokinetiikka

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, raporttien mukaan 69–78-prosenttisesti. On olemassa näyttöä siitä, että proteiiniin sitoutuminen on lineaarista tavanomaisella annostuksella aikaansaaduilla pitoisuuksilla plasmassa, mutta sitoutuminen voi muuttua enemmän pitoisuudesta riippuvaiseksi suuriannoksella hoidolla aikaansaaduilla pitoisuuksilla. Seerumin albumiini on merkittävin sitova proteiini, johon sitoutuu 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 kaksi minuuttia kestävästä 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 minuuttia kestäneenä 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.

Kun 11 edennyttä malignia melanoomaa sairastavalle potilaalle tehtiin alaraajan hyperterminen (39 °C) perfuusio annostuksella 1,75 mg/painokilo, keskimääräinen jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa 2,87 ± 0,8 litraa ja keskustilassa 1,01 ± 0,28 litraa.

Melfalaani läpäisee veriaivoesteen rajoitetusti. Useat tutkijat ovat ottaneet näytteitä selkäydinnesteestä löytämättä lääkeainetta mitattavissa määrin. Matalia pitoisuuksia (~10 % plasman vastaavista) havaittiin yhdessä suuriannoksissa tutkimuksessa pediatriassa populaatioissa.

Biotransformaatio

In vivo- ja in vitro -tiedot viittaavat siihen, että lääkkeen puoliintumisaika määrittyy ihmisellä pääasiassa spontaanin degradaation mukaan eikä niinkään entsyymattisen metabolian perusteella. Plasmassa havaituista metaboliiteista monohydroksimelfalaani saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 60 minuutin kuluttua ja dihydroksimelfalaani 105 minuutin kuluttua.

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. Sen jälkeen, kun kymmenelle munasarjasyöpää tai multippelia myeloomaa sairastavalle potilaalle oli annettu kaksi

minuuttia kestäväenä 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 iv-melfalaania (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 minuuttia kestäväenä 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 581,5 ± 182,9 ml/min.

Kun 11 edennyttä malignia melanoomaa sairastavalle 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.

Erytispopulaatiot

Heikentynyt munuaistoiminta

Melfalaanin puhdistuma voi olla heikompaa, kun munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iän ja melfalaanin puhdistuman tai eliminaation terminaalipuoliintumisajan välillä ei ole osoitettu korrelaatiota (katso kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Melfalaani on sytostaatti ja siten sen mutageenisuutta ei ole tutkittu laajalti prekliinisissä tutkimuksissa. Melfalaani oli mutageeninen in vivo ja aiheutti kromosomipoikkeamia. Kliinistä tietoa melfalaanin mahdollisesta toksisuudesta on kohdissa 4.4. ja 4.6.

Lisääntymistoksisuus ja hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa melfalaani oli teratogeeninen rotilla yhden annoksen altistuksen jälkeen. Toistuvien annosten toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa melfalaani oli toksinen emolle ja aiheutti synnyttäviä epämuodostumia, kohdunsisäisiä kuolemia, kasvun viivettä ja kehityshäiriöitä.

Kerta-annos melfalaania uroshiirille aiheutti sytotoksisuutta ja kromosomipoikkeamia siittiösoluissa. Naarashiirillä havaittiin poikuekoon pienenemistä. Tämän jälkeen poikueiden koko pieneni myös jatkossa vähitellen – löydös liitettiin follikkelien määrän vähenemiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Povidoni

Kloorivetyhappo, laimennin (pH:n säätämiseen)

Liuotin

Natriumsitraattidihydraatti

Propyleeniglykoli

Etanoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Melfalaani ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusioliuosten kanssa ja sitä suositellaan käytettäväksi VAIN 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksen kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton kuiva-aine ja liuotin: 2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos: Valmiste on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Kaikki käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä. Melfalaanin säilyvyys on rajallista ja hajoamisnopeus kasvaa nopeasti lämpötilan noustessa.

Käyttökuntoon saatettu ja infuusiota varten laimennettu liuos: Käyttökuntoon saattamisen aloittamisesta infuusion loppuun asti saa kulua enintään 1,5 tuntia huoneenlämmössä (noin 25 °C).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine: Kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu fluorinoidulla polymeeripinnoitteisella tulpalla (bromobutyylikumi) ja alumiinisella repäisysuojuksella, jossa on oranssinvärinen painike (polypropeenia). Injektiopullon päällä saattaa olla kutistemuovinen suojus.

Pakkauskoko: Yksi injektiopullo sisältää 50 mg melfalaania

Liuotin: Kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu fluorinoidulla polymeeripinnoitteisella tulpalla (bromobutyylikumi) ja alumiinisella repäisysuojuksella, jossa on oranssinvärinen painike (polypropeenia).

Pakkauskoko: Yksi 10 ml:n injektiopullo

Jokainen pakkaus sisältää 1 kuiva-ainepullon ja 1 liuotinpullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytostaattien turvallista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava:

- Henkilökuntaa on ohjeistettava lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisessa.
- Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä tätä lääkettä.
- Henkilökunnan on käytettävä asianmukaisia suojavaatteita ja kasv suojaimeja, turvalaseja ja suojakäsineitä valmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana.
- Kaikki annostelussa tai puhdistamisessa käytetyt tarvikkeet, kuten käsinneet, tulee hävittää kontaminoituneen aineksen jäteastioihin korkean lämpötilan jätteenpoltoa varten. Nestemäinen jäte voidaan hävittää yhdessä runsaan veden kanssa.

Jos melfalaania joutuu vahingossa kosketuksiin silmän kanssa, huuhtelee välittömästi natriumkloridisilmähuuhteella tai runsaalla vedellä ja konsultoi heti lääkäriä. Jos valmistetta joutuu iholle, pese heti likaantuneet ihoalueet saippualla ja runsaalla kylmällä vedellä ja kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä. Lääkkynyt liuos tulee pyyhkiä välittömästi kostealla paperipyyhkeellä, joka tulee sen jälkeen hävittää turvallisesti. Kontaminoituneet pinnat on pestävä runsaalla vedellä.

Käyttökuntoon saattaminen

Melfalaani tulee valmistella huoneenlämmössä (noin 25 °C) saattamalla kuiva-aine käyttökuntoon pakkauksen mukana tulevalla liuottimella.

On tärkeää, että sekä kuiva-aine että liuotin ovat huoneenlämpötilassa (noin 25 °C), ennen kuin käyttökuntoon saattaminen aloitetaan.

Kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon tulee lisätä nopeasti 10 ml liuotinta kertamääränä steriiliä neulaa ja ruiskua käyttäen. Injektiopullon tulpan lävistämiseen käyttökuntoon saattamisen aikana tulee käyttää 21 G:n tai suurempaa neulaa. Jotta neula läpäisisi tulpan tasaisesti ja helposti, se tulee pistää kohtisuorassa tulppaan nähden, ei liian nopeasti tai painamalla liian kovaa ja kiertämättä neulaa. Ravista injektiopulloa heti voimakkaasti (noin 5 minuutin ajan), kunnes liuos on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia. Liuottimen nopea lisääminen ja injektiopullon välitön voimakas ravistelu on tärkeää kunnollisen liukenemisen kannalta.

Valmisteen ravistelu saa aikaan huomattavan määrän hyvin pieniä ilmakuplia. Kuplien häviäminen voi kestää 2–3 minuuttia, koska aikaansaatu liuos on melko viskoosista. Tämä voi vaikeuttaa liuoksen kirkkauden arviointia.

Jokainen injektiopullo tulee saattaa tällä tavalla käyttökuntoon yksittäin. Aikaansaadun liuoksen sisältö vastaa 5 mg/ml vedetöntä melfalaania. Jos edellä kuvattuja valmisteluvaiheita ei noudateta, melfalaani saattaa liueta epätavallisesti.

Melfalaaniliuoksen säilyvyys on rajallista, ja se tulee valmistella juuri ennen käyttöä.

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

Sekoittaminen

Ota 10 ml edellä kuvattua käyttökuntoon saatettua liuosta, jonka pitoisuus on 5 mg/ml vedetöntä melfalaania. Injisoi liuos infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektio-liuosta. Sekoita tämä laimennettu liuos huolellisesti, jolloin nimelliseksi pitoisuudeksi saadaan 0,45 mg/ml vedetöntä melfalaania.

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

Melfalaani ei ole yhteensopiva glukoosia sisältävien infuusioliuosten kanssa ja sitä suositellaan käytettäväksi vain 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridi-injektio-liuoksen kanssa.

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

Hävittäminen

1,5 tunnin kuluttua kaikki käyttämätön liuos tulee hävittää sytotoksisten lääkeaineiden hävittämistä koskevien tavanomaisten käytäntöjen mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisten lääkeaineiden hävittämistä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamnina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller melfalanhydroklorid motsvarande 50 mg melfalan.

En injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 10 ml vätska.

Efter beredning innehåller en milliliter av den beredda lösningen 5 mg melfalan.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Efter beredning innehåller en injektionsflaska 53,5 mg natrium, 0,4 g etanol och 6,2 g propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Pulver: vitt till blekgult frystorkat pulver.

Vätska: klar färglös vätska, fri från synliga partiklar.

Den rekonstituerade lösningen har ett pH på mellan 6,0 och 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Melfalan, administrerat genom regional arteriell perfusion, är avsett för behandling av lokaliserat malignt melanom i extremiteterna och lokaliserat mjukdelssarkom i extremiteterna.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med melfalan ska övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Allmän information

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

För intravenös administrering rekommenderas att melfalan 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 melfalan administreras utspätt via en infusionspåse.

Försiktighet ska iaktas för att undvika eventuell extravasering av melfalan och, i händelse av problem med perifer venös access, bör användning av en central venkateter övervägas.

Vid behandling med melfalan i högdos, med eller utan autolog benmärgstransplantation, rekommenderas administrering via en central venkateter. Med tanke på de risker som är involverade och nivån på den understödjande vård som krävs (se avsnitt 4.4) ska behandling med melfalan i högdos endast ske vid specialistcentra med lämplig utrustning och ska endast utföras av erfarna läkare.

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

Skydda patienten under intravenös administrering mot yttre kontakt med melfalan injektions-/infusionsvätska, lösning (se avsnitt 4.4).

Tromboemboliska händelser

Tromboprofylax ska administreras under åtminstone de första 5 behandlingsmånaderna, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer. 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 får en tromboembolisk händelse ska behandlingen avbrytas och standardbehandling med aktikoagulatia sättas in. 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 med den ursprungliga dosen efter en bedömning av nytta–riskförhållandet. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

Dosering

Multipelt myelom

Konventionell dos

Melfalan administreras ibland ensamt, ibland 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 doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m^2 kroppsyta) med lämpliga intervall (t.ex. en gång var fjärde vecka), förutsatt att det har skett en återhämtning av det perifera blodvärdet under denna period.

Hög dos

Vid högdosbehandling används i allmänhet intravenösa engångsdoser om 100-200 mg/m² kroppsyta (cirka 2,5 till 5,0 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsyta är det dock nödvändigt att samtidigt ge hematopoetiska stamceller.

Äggstockscancer

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

I kombination med andra cytotoxiska läkemedel har intravenösa doser mellan 0,3 och 0,4 mg/kg kroppsvikt ($12\text{-}16 \text{ mg/m}^2$ kroppsyta) använts i intervall om 4 till 6 veckor.

Avancerat neuroblastom

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

Malignant melanom

I tidigt sjukdomsstadium har hypertermisk regional perfusion med melfalan använts som adjuvans i samband med operation 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. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till facklitteraturen. Ett typiskt dosintervall för perfusion i övre extremiteter är 0,6-1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 1-1,4 mg/kg kroppsvikt.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Melfalan, vid konventionell dosering, ges endast sällan till barn och inga doseringsriktlinjer kan ges.

Melfalan i högdos, i samband med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts vid neuroblastom hos barn och doseringsriktlinjer baserade på kroppsytan kan användas.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

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 högdos melfalan till äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance, även om varierande, 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 upprättas. När melfalan används vid konventionell intravenös dosering (8-40 mg/m² kroppsytan) rekommenderas att initialdosen minskas med 50 % och att efterföljande behandling fastställs efter graden av hematologisk suppression.

För höga intravenösa doser av melfalan (100 till 240 mg/m² kroppsytan) beror behovet av dosreduktion på graden av njurfunktionsnedsättningen, om hematopoetiska stamceller har givits eller ej samt på terapeutiskt behov. 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 med hematopoetisk stamcellsräddning har med framgång använts även till dialysberoende patienter med kronisk njursvikt. Konsultera relevant litteratur för närmare information.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Se stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Injektion/infusion

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

Efter beredning ska produkten vara en klar lösning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan är ett cytotoxiskt läkemedel som tillhör den allmänna gruppen av alkylerande 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.

Patientens ögon, hud och slemhinnor måste skyddas mot kontakt med melfalan injektion-/infusionsvätska, lösning och den rekonstituerade lösningen.

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

Melfalan kan orsaka lokal vävnadsskada vid extravasation och följaktligen ska melfalan inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven.

Hos patienter som får högdos melfalan ska hänsyn tas till den profylaktiska administreringen av anti-infektiva medel och administrering av blodprodukter vid behov. Tillfredsställande allmäntillstånd och organfunktion bör säkerställas före användning av melfalan i högdos.

Melfalan ska användas med försiktighet till patienter som nyligen genomgått strålbehandling eller kemoterapibehandling med tanke på den ökade benmärgstoxiciteten.

Som med all cytotoxisk kemoterapi ska lämpliga preventivmedel användas under och upp till tre månader efter behandlingens slut när endera partner tar melfalan. Vid äggstockscancer rekommenderas icke-hormonella preventivmedel.

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.

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 cyklofosfamid verkar minska de gastrointestinala effekter som orsakas av höga doser melfalan. Se litteraturen för mer information.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat 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. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noga avseende tecken på överdosering.

Tromboemboliska händelser

Patienter som behandlas med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason har en ökad risk för tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.8). Antitrombotiska profylaktiska åtgärder ska beaktas, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

Melfalan har rapporterats vara leukemogent. Det har förekommit rapporter om akut leukemi som uppträder efter behandling med melfalan för sjukdomar som amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutininsyndrom 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.

Vid nytta-riskbedömning av användning av melfalan måste den leukemogena risken vägas mot den potentiella terapeutiska nyttan av behandlingen.

5 % etanol

Detta läkemedel innehåller 5 % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 0,4 g per injektionsflaska.

Skadlig för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller propyleglykol vilket kan orsaka alkoholliknande symtom.

Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn som är yngre än 5 år.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 53,5 mg natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 2.7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium) för vuxna.

Sju injektionsflaskor motsvarar lägsta antalet injektionsflaskor för vilka tröskelvärdet 17 mmol (391 mg) av natrium uppnås eller överskrids.

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. Kombinationsbehandling med melfalan och nalidixinsyra ska undvikas.

För behandlingsregimen med busulfan i kombination med melfalan har det i den pediatriiska populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter den senaste administrering av oralt 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.

Etanol: se stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4 ovan.

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 och i tre månader efter att behandlingen har avslutats. användning av hormonella preventivmedel bör undvikas vid äggstockscancer.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av melfalan i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Riskerna för människor är inte känd, men på grund av de mutagena egenskaperna och den strukturella likheten hos melfalan med kända teratogena föreningar är det möjligt att melfalan kan inducera medfödda missbildningar hos avkomling från behandlade patienter. Melfalan ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med melfalan.

Amning

Det är okänt om melfalan/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av dess mutagena egenskaper är melfalan kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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 (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 kvinna gravid under behandlingen samt upp till 3 månader därefter. Infrysning av sperma före behandling rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av melfalanbehandlingen 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 malign sjukdom rekommenderas att överväga det allmänna hälsotillståndet.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket	Benmärgsdepression som leder till leukopeni,

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	vanliga	trombocytopeni och anemi
	Sällsynta	Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner ¹ (se Hud och subkutan vävnad)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré och kräkningar, stomatit vid hög dos
	Sällsynta	Stomatit vid hög dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leversjukdom, från onormala levervärden till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot; venoocklusiv sjukdom efter högdosbehandling
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci vid hög dos
	Vanliga	Alopeci vid konventionell dos
	Sällsynta	Makulopapulöst utslag och klåda (se även Immunsystemet)
Muskuloskeletal systemet och bindväv ²	Mycket vanliga	Muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
	Vanliga	Kompartmentsyndrom
	Ingen känd frekvens	Muskelnekros, rabdomyoly
Njuror och urinvägar	Vanliga	Förhöjd blodurea ³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Azoospermi, amenorré
Blodkärl ⁴	Ingen känd frekvens	Djup ventrombos och lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi

¹Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, hudutslag och anafylaxi har rapporterats med frekvensen Mindre vanliga, både i början och under behandlingen (särskilt efter intravenös administrering). Hjärtstillestånd har också rapporterats sällan i samband med sådana händelser.

²Endast med infusion av melfalan efter administrering av regional perfusion i extremiteter.

³Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.

⁴De kliniskt betydelsefulla biverkningar som är associerade med behandling med melfalan i kombination med talidomid och prednison eller dexametason samt i mindre omfattning melfalan med lenalidomid och prednison innefattar djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Gastrointestinala 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 gastrointestinala 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.

Behandling

Allmänt understödande åtgärder och lämpliga blod- och trombocyttransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning övervägas. Behandling med antiinfektiva medel och 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 medel, alkylerande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03

Verkningsmekanism

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 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 belegg 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 bindningsproteinet och står för cirka 55 till 60 % av proteinbindningen, medan cirka 20 % binds till surt alfa-1-glykoprotein. Dessutom har melfalanbindningsstudier 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 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 kompartment 29,1 ± 13,6 liter respektive 12,2 ± 6,5 liter.

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

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion i de nedre extremiteterna med melfalan med 1,75 mg/kg kroppsvikt till 11 patienter med avancerat malignt melanom var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state och centralt kompartment 2,87 ± 0,8 liter respektive 1,01 ± 0,28 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 dock i en högdosstudie på barn.

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.

Metaboliterna monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan har påvisats i plasma, med toppnivåer uppmätta efter 60 minuter respektive 105 minuter.

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 engångs bolusdos på 0,5-0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och terminala halveringstiden $7,7 \pm 3,3$ respektive $108 \pm 20,8$ minuter. Efter en tvåminuters infusion av doser mellan 5 och 23 mg/m² kroppsytan (cirka 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var de initial och terminal halveringstid $8,1 \pm 6,6$ respektive $76,9 \pm 40,7$ minuter. Genomsnittlig clearance var $342,7 \pm 96,8$ ml/min.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m² kroppsytan) med forcerad diures visade sig initial och terminal halveringstid vara $6,5 \pm 3,6$ respektive $41,4 \pm 16,5$ min. Initial och terminal halveringstid var $8,8 \pm 6,6$ min respektive $73,1 \pm 45,9$ min hos 28 patienter med olika maligniteter och som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytan som en 2- till 20-minutersinfusion. Genomsnittlig clearance var $581,5 \pm 182,9$ 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 terminal 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 minska vid 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 terminala elimineringshalveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Melfalan är ett cytostatiskt medel och mutageniciteten har därför inte undersökts grundligt i prekliniska studier. Melfalan var mutagen *in vivo* och orsakade kromosomavvikelser. Klinisk information om eventuell toxicitet hos melfalan finns i avsnitt 4.4 och 4.6.

Reproduktionstoxicitet och fertilitet

I reproduktionstoxikologiska studier var melfalan teratogen hos råttor efter exponering av engångsdoser. I reproduktionstoxikologiska studier med upprepad dosering var melfalan toxisk för moderdjuren och inducerade medfödda missbildningar, intrauterin död, tillväxthämning och störd utveckling.

En engångsdos av melfalan hos hanmöss inducerade cytotoxicitet och kromosomavvikelser i spermacellerna. Hos honmöss observerades en minskning av antalet födda möss per kull. Efter återhämtning minskade antalet ungar per kull också med tiden, vilket var relaterat till ett minskat antal folliklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Povidon

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

Vätska

Natriumacetattrihydrat

Propylenglykol

Etanol

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnat pulver och oöppnad vätska 2 år

Beredd lösning: Efter beredning ska läkemedlet används omedelbart. Överbliven lösning kastas. Melfalan har begränsad hållbarhet och nedbrytningshastigheten ökar snabbt med stigande temperatur.

Beredd och ytterligare utspädd infusionsvätska, lösning: Tiden från början av beredningen till dess att infusionen avslutats ska inte överstiga 1,5 timmar vid rumstemperatur (cirka 25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en fluorerad polymerbelagd bromobutylgummipropp och ett orangefärgat flip off-lock av aluminium/polypropen. Injektionsflaskor kan ha en krymphylsa.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska 50 mg melfalan

Vätska: Injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en fluorerad polymerbelagd bromobutylgummipropp och ett orangefärgat flip off-lock av aluminium/polypropen.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska innehållande 10 ml.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar och övrig hantering

Riktlinjer för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel ska följas:

- Personal ska instrueras i hur läkemedlet ska beredas.
- Gravida kvinnor ska inte hantera detta läkemedel.
- Vid beredning av läkemedlet ska personalen använda lämpliga skyddkläder och ansiktsmask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- All utrustning som används för administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska kastas i behållare för kontaminerat avfall för högtemperaturförbränning. Spill kan sköljas bort med stora mängder vatten.

Om melfalan av misstag kommer i ögonen, skölj omedelbart med koksaltlösning eller rikliga mängder vatten. Kontakta sedan läkare omedelbart. Vid kontakt med huden, tvätta omedelbart berörda områden med tvål och rikligt med kallt vatten. Kontakta sedan läkare omedelbart. Eventuellt spill ska omedelbart torkas upp med en fuktig pappershandduk, som sedan kasseras enligt gällande säkerhetsföreskrifter. Förorenade ytor ska tvättas med stora mängder vatten.

Beredning

Melfalan ska beredas vid rumstemperatur (cirka 25 °C), genom rekonstituering av pulvret i den medföljande spädningvätskan.

Det är viktigt att både pulvret och vätskan som tillhandahålls är vid rumstemperatur (cirka 25 °C) innan rekonstituering påbörjas.

10 ml lösning ska tillsättas snabbt som en enda mängd till injektionsflaskan innehållande pulvret med hjälp av en spruta med en steril nål. Vid rekonstituering ska en 21 G eller större nål användas för att tränga igenom injektionsflaskans propp. För jämn och effektiv penetrering ska nålen stickas in vinkelrätt mot proppen, inte för snabbt eller med för stor kraft och utan att vrida. Skaka omedelbart injektionsflaskan kraftigt (i cirka 5 minuter) tills en klar lösning, utan partiklar, erhålls. Snabb tillsättning av vätska omedelbart följt av kraftig omskakning är viktig för korrekt upplösning av pulvret.

När det kombinerade innehållet skakas bildas avsevärda mängder av mycket små luftbubblor. Dessa bubblor kan finnas kvar i 2 till 3 minuter eftersom den erhållna lösningen är relativt viskös. Detta kan göra det svårare att uppskatta lösningens klarhet.

Varje injektionsflaska måste rekonstrueras individuellt på detta sätt. Den resulterande lösningen innehåller motsvarande 5 mg per milliliter vattenfritt melfalan. Underlåtenhet att följa ovan nämnda beredningssteg kan resultera i ofullständig upplösning av melfalan.

Lösningen har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användning.

Den rekonstituerade lösningen ska inte förvaras i kylskåp eftersom detta orsakar utfällning.

Blandning

Tillsätt 10 ml av den rekonstituerade lösningen med en koncentration på 5 mg/ml vattenfritt melfalan till infusionspåsen innehållande 100 ml natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska. Blanda denna utspädda lösning noggrant så att en nominell koncentration på 0,45 mg/ml vattenfritt melfalan erhålls.

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

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

Om grumlighet eller kristallisation syns i rekonstituerad eller utspädda lösning, ska preparatet kasseras.

Kassering

Lösning som inte använts efter 1,5 timmar ska kasseras enligt gällande riktlinjer för cytotoxiska läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 Köpenhamn

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36008

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET:

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2019