

## 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 multippelin myelooman ja edenneen munasarjasyövän hoitoon.

Suurella suonensisäisellä annoksella melfalaani on tarkoitettu yhdessä hematopieettisen kantasolusiirron kanssa tai ilman sitä multippelin 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.

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. Koska melfalaani on myelosuppressiivinen aine, veriarvojen tiheä seuranta hoidon aikana on tärkeää, ja tarvittaessa annosta viivästytetään tai pienennetään (ks. kohta 4.4).

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

### Tromboemboliset tapahtumat

Melfalaanin yhteiskäyttöön lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa liittyy kohonnut laskimotromboemolian riski (pääasiallisesti syvä laskimotromboosi tai keuhkoembolia). 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 antikoagulanttihoidolla 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

#### Aikuiset

#### Laskimoon

#### Yleistietoa

Melfalaani on tarkoitettu ainoastaan laskimonsisäiseen käyttöön ja alueellisenä perfuusiona valtimoon. Melfalaania ei pidä antaa yli 140 mg/m<sup>2</sup>:n annoksina ilman lisähoitona annettua hematopoieettista kantasolusiirtoa.

Laskimonsisäisessä annostuksessa suositellaan melfalaanin hidasta injisoimista nopeasti virtaavaan infuusio-liuokseen puhdistetun injektioportin kautta. Jos suora injektio nopeaan infuusion ei ole tarkoituksenmukaista, melfalaani voidaan antaa infuusio-pussiin laimennettuna.

Melfalaanin mahdollista ekstravasaatiota on varottava, ja mikäli perifeerinen laskimoyhteys on huono, on harkittava keskuslaskimoyhteyden käyttöä.

### *Multippeli myelooma*

#### Tavanomainen annostus

Melfalaani annetaan jaksoittain yksinään tai yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa annoksina, jotka vaihtelevat välillä 8 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden – 30 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden, neljänä ajankohtana, joiden väli on 2-6 viikkoa. Prednisonin anto kuuluu myös useaan hoito-ohjelmaan. Tarkemmat tiedot hoito-ohjelmista on tarkistettava kirjallisuudesta.

Yksinään käytettynä tyypillinen suonensisäisen melfalaanin annosteluaikataulu on 0,4 mg/painokilo (16 mg/m<sup>2</sup> 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 100–240 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden (noin 2,5–6,0 mg/painokilo), mutta hematopoieettinen kantasolusiirto on välttämätön lisähoito silloin, kun annostus on yli 140 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annosta on pienennettävä 50 %. Ottaen huomioon suuriannoksisen melfalaani-injektion aiheuttaman voimakkaan myelosuppression hoito on rajoitettava erikoistuneisiin sairaaloihin, joissa on asianmukaiset tilat ja joissa hoidon toteuttavat vain kokeneet lääkärit (ks. kohta 4.4).

### *Edennyt munasarjan adenokarsinooma*

Kun valmistetta annetaan yksinään suonensisäisesti, käytetty annos on usein ollut 1 mg/painokilo (noin 40 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 perfuusioteknikka 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 perfuusioteknikka ja käytetty annostus. Tyypillinen annostus yläraajojen perfuusiolle on 0,6–1,0 mg/painokilo ja alaraajojen perfuusiolle 1–1,4 mg/painokilo. Melfalaania on myös annettu aktinomyysiini-D:n kanssa. Tällöin yksityiskohtaiset annostusohjeet on tarkistettava tieteellisestä kirjallisuudesta.

### 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 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 melfalaania käytetään iäkkäille potilaille.

Saatavilla olevat rajoitetut tiedot eivät tue spesifisten annoksen mukauttamissuositusten antamista laskimonsisäistä melfalaania saavien iäkkäiden potilaiden hoitoon. Tiedot tukevat nykyisen käytännön jatkamista, eli annoksen mukauttaminen perustuu iäkkään potilaan yleiskuntoon sekä hoidon aikana kehittyvän myelosuppression asteeseen.

#### *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/m<sup>2</sup> kehon pinta-alaa kohden), on suositeltavaa pienentää aloitusannosta 50 %:lla ja määrittää senjälkeinen annostus hematologisen suppression asteen mukaan.

Tarve pienentää suuria melfalaaniannoksia (100–240mg/m<sup>2</sup> 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 ei suositella vaikeampiasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman hematopoeettista kantasolusiirtoa.

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.

Melfalaani-injektioliuos voi aiheuttaa paikallisia kudonsvaurioita mahdollisen ekstravasaation yhteydessä, eikä sitä siksi pidä antaa suoraan injektioimalla perifeeriseen laskimoon. Melfalaani-injektioliuos suositellaan antamaan hitaana injektiona nopeasti virtaavaan laskimonsisäiseen infuusion puhdistetun injektioportin tai keskuslaskimoyhteyden kautta.

Jos suuriannoksista melfalaania annetaan yhdessä siirteen kanssa tai ilman sitä (autologinen luuydinsiirre, allogeeninen tai hematopoeettinen kantasolusiirre), valmiste suositellaan antamaan keskuslaskimoyhteyden kautta, koska perifeeristä antoa käytettäessä on olemassa ekstravasaation ja sen seurauksena paikallisen kudonsvaurion riski (ks. kohta 4.4).

Alueellisen valtimoperfuusion yksityiskohtaisista menetelmistä on haettava tietoa kirjallisuudesta.

### **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.

Melfalaanihoito tulee antaa syöpäsairauksien hoitoon erikoistuneessa sairaalassa, jolla on asianmukaiset valmiudet kliinisten biokemiallisten ja hematologisten vaikutusten säännölliseen seurantaan lääkkeen antamisen aikana ja sen jälkeen. Mahdolliset riskit ja tarvittavan tukihoidon taso huomioon ottaen suuriannoksisia melfalaani-injektioita saavat antaa vain kokeneet lääkärit.

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 luoksen 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 verivalmisteiden antoa. Harkintaa on käytettävä potilaan riittävän toimintakyvyn ja elintoiminnan varmistamiseksi ennen suuriannoksisen melfalaanin käyttöä.

Lisääntyneen luumydintoksisuusvaaran 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 kun melfalaania saava potilas on mies, ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, kun melfalaania saava potilas on nainen. Munasarjasyövässä suositellaan käyttämään ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä.

##### *Seuranta*

Tärkein haittavaikutus on luumydinloma, johon liittyy leukopenia ja trombosytopenia. Voimakkaimman laman kesto vaihtelee, ja potilaan veriarvoja on seurattava huolellisesti sekä hoidon aikana sekä se jälkeen liiallisen myelosuppression ja luumytimen pysyvän 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 luumytinsiirron kanssa. Esihoito syklofosamidilla vaikuttaa vähentävän suuriannoksisen melfalaanin aiheuttamien maha-suolikanavavaurioiden vaikeusastetta, ja yksityiskohdat on tarkistettava kirjallisuudesta.

##### *Tromboemboliset tapahtumat*

Potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa melfalaanilla yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa, on kohonnut syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian riski (ks. kohta 4.8). Riski vaikuttaa olevan suurin hoidon viiden ensimmäisen kuukauden aikana, erityisesti potilailla, joilla on muita tromboosin riskitekijöitä (esim. tupakointi, hypertensio, hyperlipidemia ja aikaisemmat tromboosit). Näitä potilaita on seurattava huolellisesti ja on ryhdyttävä

toimenpiteisiin kaikkien sellaisten riskitekijöiden minimoimiseksi, joihin voidaan vaikuttaa. Tromboosiprofylaksian ja annostuksen/antikoagulaatiohoidon suositukset on annettu kohdassa 4.2.

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan seuraamaan tarkasti mahdollisia tromboemolian merkkejä ja oireita. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai käsivarren tai jalan turvotusta. Jos tromboembolisia tapahtumia ilmenee, potilaan hoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava tavanomainen antikoagulaatiohoito. Kun potilaan tila on saatu jälleen vakaaksi antikoagulaatiohoidolla ja kaikki tromboembolisen tapahtuman komplikaatiot on hoidettu, voidaan melfalaanihoito yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa aloittaa uudelleen alkuperäisellä annoksella hyöty-riskiarvion mukaisesti. Potilaan antikoagulaatiohoitoa on jatkettava koko melfalaanihoidon ajan.

### *Neutropenia ja trombosytopenia*

#### *Iäkkäät potilaat*

Hematologisen toksisuuden, erityisesti neutropenian ja trombosytopenian, lisääntymistä on havaittu iäkkäillä potilailla, joiden hiljattain diagnosoitua multippelia myeloomaa on hoidettu melfalaanilla yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa. Potilaita ja lääkäreitä on kehoitettava tarkkaavaisuuteen verenvuodon merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien petekiat ja nenäverenvuoto. Tämä koskee erityisesti niitä potilaita, jotka saavat yhdistelmähoitoa kuvatuilla hoito-ohjelmilla (ks. kohta 4.8).

### *Mutageenisuus*

Melfalaani on mutageeninen eläimillä, ja kromosomipoikkeamia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa lääkkeitä. Melfalaanin on myös osoitettu olevan karsinogeeninen eläimille (kohta 5.3), ja vastaavan vaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon suunniteltaessa potilaan pitkän aikavälin hoitoa.

Melfalaani heikentää munasarjojen toimintaa naisilla, joilla ei ole ollut vaihdevuotia, ja tämä aiheuttaa amenorreaa huomattavan monilla premenopausaalisilla potilailla. Joissakin eläinkokeissa saatiin näyttöä siitä, että melfalaani voi vaikuttaa haitallisesti spermatogeneesiin. Siksi on mahdollista, että melfalaani voi aiheuttaa tilapäistä tai pysyvää steriiliyttä miespotilailla.

### *Karsinogeenisuus*

#### *Akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)*

Monien muiden alkyloivien aineiden tavoin melfalaanin on raportoitu olevan ihmisellä leukemogeeninen, erityisesti iäkkäillä potilailla pitkäkestoisen yhdistelmähoiton ja sädehoidon jälkeen.

Akuutin leukemian esiintymistä on raportoitu tapauksissa, joissa melfalaania on käytetty amyloidoosin, malignin melanooman, multippelin myelooman, makroglobulinemian, kylmäagglutiniinisyyndrooman ja munasarjasyövän hoitoon.

Verrattaessa alkyloivia aineita saaneita munasarjasyöpöpotilaita 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 ja etenkin, jos harkitaan melfalaanin käyttöä yhdessä talidomidin tai lenalidomidin ja prednisonin kanssa, sillä on osoitettu, että nämä yhdistelmät voivat lisätä leukemogeenista riskiä. Siksi lääkärin on ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen aina tutkittava potilas tavanomaisin mittauksin syövän varhaisen toteamisen varmistamiseksi ja hoidon aloittamiseksi tarpeen mukaan.

### *Kiinteät kasvaimet*

Alkyloivien aineiden käyttö on liitetty toisten primaaristen maligniteettien kehittymiseen. Etenkin yhdistelmähoitossa lenalidomidin ja prednisonin kanssa ja vähemmässä määrin talidomidin ja prednisonin kanssa melfalaani on liitetty toisiin primaarisiihin maligniteetteihin liittyvien kiinteiden

kasvaimien lisääntyneeseen riskiin iäkkäillä potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma.

Potilaan ominaisuudet (esim. ikä, etninen tausta), primaarinen käyttöaihe ja hoitomuodot (esim. sädehoito, elinsiirto) sekä ympäristön aiheuttamat riskitekijät (esim. tupakointi) on arvioitava ennen melfalaanin antamista. Riskiä ja hoidon mahdollista hyötyä on punnittava, kun melfalaanin käyttöä harkitaan.

#### *Raskauden ehkäisy*

Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat melfalaanihoitoa yhdistelmähoitona lenalidomidin ja prednisonin kanssa tai yhdessä talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa, koska laskimotromboemolian riski on heillä suurentunut. Jos potilas parhaillaan käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistettä, ehkäisy menetelmä on vaihdettava muuhun luotettavaan ehkäisyyn (esim. ovulaatiota estävät pelkästään progesteronia sisältävät ehkäisytabletit, kuten desogestreeli, estemenetelmä jne.). Laskimotromboemolian riski jatkuu 4-6 viikon ajan suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annettavan valmisteen aloitusannosta on pienennettävä 50 %, ja seuraavat annokset on määritettävä hematologisen vasteen mukaan. Tällaisia potilaita on seurattava tarkasti ureemisen luuydinsuppression varalta. Merkittävää tilapäistä veren ureapitoisuuden kohoamista on havaittu hoidon alkuvaiheessa myeloomapotilailla, joilla on munuaisvaurio (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### *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 täytyy/ylittyy 17 mmol:n (391 mg) määrä natriumia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Eläviä organismeja sisältävät rokotteet

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

### Nalidiksiinihappo

Nalidiksiinihappo yhdessä suuriannoksen iv-melfalaanin kanssa on aiheuttanut lapsipotilaiden kuolemia hemorraagisen enterokoliitin vuoksi. Samanaikaista hoitoa melfalaanilla ja nalidiksiinihapolla tulee välttää.

### Busulfaani

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.

### Siklosporiini

Munuaisten toiminnan heikkenemistä on kuvattu luuytimensiirtopotilailla, jotka saivat iv-melfalaania ja sen jälkeen siklosporiinia käännteishyljinnän 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 kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen, kun melfalaania saava potilas on mies, ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, kun melfalaania saava potilas on nainen. 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 eikä etenkin ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ellei lääkäri katso sitä ehdottoman välttämättömäksi. Jokaisessa yksittäistapauksessa on arvioitava sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara suhteessa äidille hoidosta mahdollisesti koituviin hyötyihin.

### 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 tämä aiheuttaa amenorreaa huomattavan monilla premenopausaalisilla potilailla.

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 eivätkä vähintään kolmeen kuukauteen sen jälkeen ja että heidän kanssaan keskustellaan siittiöiden talteenotosta ennen hoitoa, sillä melfalaanihoidosta voi seurata pysyvä hedelmättömyys.

## **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 valmisteele 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 <sup>1</sup> ja anemiaan.
	Harvinainen	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys <sup>2</sup> (katso kohta Iho ja ihonalainen kudos).
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkofibroosi (mukaan lukien kuolemantapauksia).
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suurilla annoksilla pahoinvointi, oksentelu ja ripuli; suutulehdus
	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.

MedDRA-elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutukset
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 <sup>3</sup>	Hyvin yleinen	Lihasadrofia, lihasfibroosi, myalgia, kohonnut kreatiniinifosfokinaasi veressä.
	Yleinen	Lihaskivertäminen.
	Tuntematon	Lihaskroosi, rhabdomyolyyssi.
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kohonnut ureapitoisuus <sup>4</sup>
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisvaurio
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Amenorrea ja atsoospermia.
Verisuonisto <sup>5</sup>	Tuntematon	Syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Subjekttiivinen ja ohimenevä lämmön ja/tai kihelmöinnin tunne.
	Yleinen	Limakalvotulehdus (mukosiitti)

<sup>1</sup>Hematologisen toksisuuden, erityisesti neutropenian ja trombosytopenian, lisääntymistä on havaittu iäkkäillä potilailla, joiden hiljattain diagnosoitua multipplea myeloomaa on hoidettu melfalaanilla yhdessä lenalidomidin ja prednisonin tai talidomidin ja prednisonin tai deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.4).

<sup>2</sup>Melfalaanin 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.

<sup>3</sup>Vain sen jälkeen, kun melfalaani-infuusio on annettu alueellisena perfuusiona raajaan.

<sup>4</sup>Munuaisvaurioista kärsivien myeloomapotilaiden veren ureapitoisuuden on havaittu kohoavan tilapäisesti huomattavan paljon melfalaanihoidon alkuvaiheessa.

<sup>5</sup>Kliinisesti 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](http://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 oraalisen 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 verihiutaalesiirtojen kanssa, tulee antaa tarvittaessa ja on syytä harkita sairaalahoitoa, antibioottien antamista sekä hematologisten kasvutekijöiden käyttämistä. Melfalaanille ei ole spesifistä antidoottia. 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. Typpisiinappikaasuanalogit; ATC-koodi: L01AA03

### Vaikutusmekanismi

Melfalaani on kaksitehoinen alkyloiva aine, jolla on eräitä immuunivastetta vähentäviä ominaisuuksia. Kummastakin bis-2-kloorietyyliryhmästä muodostuvat hiilyhdisteet mahdollistavat alkylaation muodostamalla kovalenttinen 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, 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 suuriannoksisella 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 suuriannoksisessa tutkimuksessa pediatriassa populaatioissa.

#### Biotransformaatio

In vivo- ja in vitro -tiedot viittaavat siihen, että lääkkeen puoliintumisaika määrittyy ihmisellä pääasiassa spontaanin degradaation mukaan eikä niinkään entsyymaattisen 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 kestävästä infuusiona annos, joka vaihteli 5–23 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 kestävästä infuusiona 70–200 mg/m<sup>2</sup> 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).

### Läkkäät 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 mutageeninen eläimillä.

### Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa annettiin yksi intraperitoneaalinen melfalaani-injektio, jonka annos oli 0,48 kertaa MRHD-arvo (suositeltu suurin annos ihmiselle), ja havaittiin alkioon kohdistuvia letaaleja vaikutuksia sekä teratogeenisiä vaikutuksia. Synnynnäisiä poikkeavuuksia olivat poikkeavuudet aivoissa (vajaakehitys, epämuodostumat, meningoseele ja enkefaloseele), silmissä (anoftalmia ja mikroftalmia), vajaakehittynyt alaleuka ja häntä sekä hepatoseele. Päivänä 6 vähintään 0,48 kertaa MRHD-arvon suuruiselle annokselle altistumisen jälkeen sekä päivinä 9 ja 13 vähintään 0,81 kertaa MRHD-arvon suuruiselle annokselle altistumisen jälkeen havaittiin suuri määrä keskenmenoja ja sikiön poikkeavuuksia. Yksittäinen 2,42 kertaa MRHD-arvon suuruinen annos päivinä 12-14 aiheutti alkoiden kuolleisuutta (30 %), mutta ei sikiön poikkeavuuksia (ks. kohta 4.6).

### Hedelmällisyystutkimukset

Hiiressä melfalaanin kliinisesti merkittävät altistusmäärät osoittivat sytotoksisuudesta johtuvia lisääntymisvaikutuksia tietyissä urospuolisten itusolujen vaiheissa ja aiheuttivat dominoivia letaaleja mutaatioita sekä periytyviä translokaatioita meiosisinjälkeisissä itusoluissa, erityisesti keski- ja loppuvaiheen spermatideissa

Naaraat saivat kliinisesti merkittäviä altistusmääriä melfalaania, minkä jälkeen ne sijoitettiin käsittelemättömän uroksen seuraan suurimmaksi osaksi lisääntymisikänsä. Ensimmäisen käsittelyjakson jälkeen havaittiin poikuekoon huomattava pieneneminen, mitä seurasi lähes täydellinen toipuminen. Tämän jälkeen poikuekoko pieneni vähitellen. Samanaikaisesti hedelmällisten naaraiden osuus pieneni, mikä liittyi indusoituun pienien follikkelien määrän vähenemiseen (ks. kohta 4.6).

### Genotoksisuus

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

Hiiressä melfalaanin intraperitoneaalinen antaminen 0,10-3,25 kertaa MRHD-arvon suuruisilla annoksilla lisäsi dominoivien letaalien mutaatioiden, kromosomipoikkeamien, sisarkromatidien vaihtumisen, mikrotumien ja DNA-juosteiden katkeamisten määrää.

Havaitut mutaatiot olivat peräisin pääasiassa spermatogoniovaiheen jälkeisten solujen suurista deleetioista, kun taas spermatogonioissa muut mutageeniset mekanismit olivat vallitsevia.

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

Lisäksi se aiheutti aneuploidiaa ja sukupuoleen liittyviä resessiivisiä letaaleja mutaatioita banaani-kärpäsillä sekä mutaatiota bakteereissa. Ames-testin tulos oli positiivinen kaikilla kannoilla pitoisuuden ollessa vähintään 200 µg/levy. Melfalaanin mutageeninen vaikutus kasvoi kolminkertaiseksi maksan S9-fraktion metaboliittien yhteydessä. Tämä on odottamatonta, koska melfalaanin ei katsota tarvitsevan maksan aktivaatiota sytotoksisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

### Karsinogeenisuus

Melfalaani on suoraan vaikuttava alkyloiva aine, joka on karsinogeeninen genotoksisen mekanismin kautta. Eläinkokeista saadut tulokset tukevat tätä riittävän vahvasti.

Neoplastisten kasvainten kehittymistä rotilla ilmoitettiin melfalaanin intraperitoneaalisen antamisen jälkeen annoksilla, jotka olivat 0,15-1,61 kertaa MRHD-arvon suuruisia. Hiirillä karsinogeeninen potentiaali havaittiin 0,02-1,39 kertaa MRHD-arvon suuruisilla annoksilla.

## **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 Kestoaika**

Avaamaton kuiva-aine ja liuotin: 3 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 (bromobutylikumi) 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 (bromobutylikumi) 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 hävittämislle 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 käsiin, 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 lueta epätäydellisesti.

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 infusion 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: 07.06.2019

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.06.2024



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melfalan 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/ml 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. LÄKEMEDELSFORM

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

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

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

Med tanke på de risker som är involverade och nivån på den stödjande vården som krävs (se avsnitt 4.4) ska administrationen av melfalan i höga doser begränsas till specialistcentra, med lämpliga anläggningar och endast utföras av erfarna läkare. Eftersom melfalan är ett myelosuppressivt läkemedel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus under behandlingen, och doseringen ska skjutas upp eller justeras om det behövs (se avsnitt 4.4).

Skydda patienten under intravenös administrering mot yttre kontakt med melfalanlösningen för injektion/infusion (se avsnitt 4.4).

#### Tromboemboliska händelser

Melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason är associerat med en ökad risk för venös tromboembolism (främst djup ventrombos och lungemboli). Tromboprophylax ska administreras under minst de första 5 månaderna av behandlingen, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer. Beslut om att vidta åtgärder för tromboprophylax 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 med den ursprungliga dosen efter en bedömning av nytta–risk. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

#### Dosering

##### Vuxna

##### Intravenöst

#### 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/m<sup>2</sup>.

För intravenös administrering rekommenderas att melfalan injiceras långsamt i en pågående infusion med hög flödes hastighet via en rengjord injektionsport. Om direkt injektion i en snabb infusion inte är lämplig kan melfalan administreras utspädd i en infusionspåse.

Försiktighet bör vidtas för att undvika eventuell extravasering av melfalan och i fall av dålig perifer venös tillgång, bör användning av en central venkateter övervägas.

#### *Multipelt myelom*

#### Konventionell dos

Melfalan administreras ibland ensamt, ibland i kombination med andra cytotoxiska läkemedel, i doser mellan 8 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta och 30 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta, med intervaller på 2-6 veckor. Administrering av prednison har också inkluderats i ett antal behandlingsregimer. För detaljerad information om behandlingsprotokoll hänvisas till facklitteraturen.

Vid användning som enda medel upprepas ett typiskt intravenöst doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kroppsyta (cirka 2,5 till 5,0 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta är det dock nödvändigt att samtidigt ge hematopoetiska stamceller och/eller benmärgsstimulerande behandling. Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas med 50 %. Eftersom höga doser av Melfalan Macure medför kraftig myelosuppression bör behandlingen endast utföras vid specialistkliniker med lämplig utrustning, och den måste administreras av erfarna läkare (se avsnitt 4.4).

#### *Framskriden äggstockscancer*

Vid användning intravenöst som enda medel har en dos på 1 mg/kg kroppsvikt (cirka 40 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta) ofta administrerats med 4 veckors mellanrum.

Vid kombination med andra cytotoxiska läkemedel reduceras Melfalan Macure-dosen till 0,3 och 0,4 mg/kg kroppsvikt (12-16 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta) och kan upprepas i intervall om 4 till 6 veckor.

#### *Avancerat neuroblastom*

Doser mellan 100 och 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta (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*

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 övre extremiteter är 0,6-1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 1-1,4 mg/kg kroppsvikt. Melfalan har också getts med aktinomycin D. För detaljerad information om doseringsregimer hänvisas till facklitteraturen.

#### Särskilda patientgrupper

##### *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 kroppsytta kan användas.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

##### *Äldre patienter*

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

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

De begränsade data som är tillgängliga ger inget stöd för specifika rekommendationer om dosjusteringar för äldre patienter som behandlas med intravenöst melfalan. Gällande praxis för dosjusteringar baserat på den geriatriska patientens allmäntillstånd samt graden av myelosuppression som uppstått under behandlingen bör avgöra doseringen.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Melfalans clearance kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

För närvarande motiverar inte de tillgängliga farmakokinetiska uppgifterna 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/m<sup>2</sup> kroppsytta) rekommenderas att initialdosen minskas med 50 % och att efterföljande dosering bestäms enligt graden av hematologisk suppression.

För höga intravenösa doser av melfalan (100 till 240 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta) beror behovet av dosreduktion på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har givits eller ej samt på terapeutiska behov. Som en 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).

En hög dos av melfalan utan hematopoetisk stamcellsräddning rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. En hög dos av melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även till dialysberoende patienter med njurinsufficiens i slutstadiet. Konsultera relevant litteratur för ytterligare detaljer.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Se stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

#### Administreringssätt

##### *Injektion/infusion*

För anvisningar om beredning och, om tillämpligt, utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

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

Melphalan Macure injektionslösning kan orsaka lokala vävnadsskador om extravasation inträffar, och därför ska det inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven. Rekommendationen är att Melphalan Macure injektionslösning injiceras långsamt i en IV-infusion med hög flödes hastighet via en rengjord injektionsport eller genom en central venkateter.

Om en hög dos melfalan för injektion administreras med eller utan transplantation (autolog benmärgstransplantation, allogena eller hematopoetiska stamceller) rekommenderas administrering via en central venkateter, eftersom perifer administrering kan leda till extravasering med efterföljande lokala vävnadsskador (se avsnitt 4.4).

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Melfalan ska administreras under överinseende av specialistläkare inom onkologi som kan utföra regelbundna kontroller av kliniska, biokemiska och hematologiska effekter under och efter administreringen. Med tanke på de risker som behandlingen medför och den understödjande behandling som krävs bör administrering av höga doser Melphalan Macure för injektion endast utföras av erfarna läkare.

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

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

Patientens ögon, hud och slemhinnor måste skyddas mot kontakt med melfalanlösning för injektion/infusion eller rekonstituerad lösning.

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 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 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 för manliga patienter och 6 månader för kvinnliga patienter som tar melfalan. Vid äggstockscancer rekommenderas icke-hormonella preventivmedel.

### *Övervakning*

Benmärgsdepression (med leukopeni och trombocytopeni) är den huvudsakliga biverkningen. Tiden till maximal depression kan variera, och stor uppmärksamhet bör ägnas åt att följa upp blodstatusvärden såväl under som efter behandlingen för att minska risken för omfattande myelosuppression och 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 cyklofosamid verkar minska de gastrointestinala effekter som orsakas av höga doser melfalan. För mer information, se facklitteraturen.

### *Tromboemboliska händelser*

Patienter som behandlas med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason har en ökad risk för djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.8). Risken bedöms vara störst under de första 5 månaderna av behandlingen, framför allt för patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi och trombos i anamnesen). Sådana patienter bör följas upp noggrant och åtgärder bör vidtas för att minimera alla riskfaktorer så långt det är möjligt. Rekommendationer om trombosprofilax och dosering/antikoagulationsbehandling finns i avsnitt 4.2.

Patienter och läkare rekommenderas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på tromboemboli. Patienten ska instrueras att söka vård om hen får symtom som andfäddhet, bröstsmärta och svullnad i armar eller ben. Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen omedelbart 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 med den ursprungliga dosen efter en nytta-riskbedömning. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela behandlingen.

### *Neutropeni och trombocytopeni*

#### *Äldre*

En ökad frekvens av hematologiska toxiciteter, främst neutropeni och trombocytopeni, har observerats hos nydiagnostiserade äldre patienter med multipla myelom som behandlades med melfalan i

kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason. Patienter och läkare uppmanas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödningar, inklusive petekier och näsblod, framför allt hos patienter som behandlas med de nämnda läkemedelskombinationerna (se avsnitt 4.8).

#### *Mutagenicitet*

Melfalan är mutagent hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlas med läkemedlet. Melfalan har också visats vara karcinogent hos djur (se avsnitt 5.3), och risken för liknande effekter bör beaktas vid utformning av den långsiktiga behandlingsplanen för patienten.

Hämning av äggstocksfunktionen och amenorré har rapporterats för ett signifikant antal premenopausala patienter. Vissa djurstudier har visat att Melfalan Macure kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen. Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter.

#### *Karcinogenicitet*

##### Akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Liksom andra alkylerande medel har melfalan visats kunna vara leukemogent hos människa, framför allt hos äldre patienter efter långvarig kombinationsbehandling och strålbehandling.

Det har förekommit rapporter om akut leukemi som uppträder efter behandling med melfalan för sjukdomar som amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutinsyndrom och äggstockscancer.

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

Vid nytta-riskbedömning av användning av melfalan måste den leukemogena risken vägas mot den potentiella terapeutiska nyttan av behandlingen, framför allt om man överväger användning av melfalan i kombination med talidomid eller lenalidomid och prednison, eftersom dessa kombinationer har visats kunna öka den leukemogena risken. Patienten måste därför undersökas enligt praxis av läkare före, under och efter behandlingen för att säkerställa att eventuell cancer upptäcks tidigt och att behandling kan sättas in vid behov.

#### *Solida tumörer*

Användning av alkylerande medel har kopplats till utveckling av en andra primär malignitet. I synnerhet melfalan i kombination med lenalidomid och prednison och, i mindre grad, talidomid och prednison har kopplats till ökad risk för en solid andra primär malignitet hos äldre patienter som nyligen diagnostiserats med multipla myelom.

Patientkaraktäristika (t.ex. ålder, etnicitet), primär indikation och behandlingsmodaliteter (t.ex. strålbehandling, transplantation) samt miljöriskfaktorer (t.ex. tobaksbruk) ska utvärderas innan melfalan administreras. Risken måste vägas mot den eventuella nyttan med behandlingen när användning av melfalan övervägs.

#### *Preventivmedel*

Med anledning av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, är kombinerade p-piller inte att rekommendera. Om patienten för närvarande använder kombinerade p-piller bör de bytas ut mot ett annat effektivt preventivmedel, till exempel ovulationshämmande p-piller med endast progesteron (t.ex. desogestrel) eller en barriärmetod. Risken för venös tromboemboli kvarstår i 4-6 veckor efter utsättande av kombinerade p-piller.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion ska den initiala dosen av den intravenösa beredningen minskas med 50 %. Doseringen därefter ska fastställas utifrån det hematologiska svaret.

Dessa patienter ska följas upp noggrant med avseende på uremisk benmärgssuppression. En tillfällig, signifikant förhöjning av blodurea har observerats under tidiga skeden av behandlingen hos myelompatienter med njurskador (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### *5 % etanol (alkohol)*

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**

#### Levande vaccin

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

#### Nalidixinsyra

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.

#### Busulfan

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

#### Ciklosporin

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 (manliga patienter) eller sex månader (kvinnliga patienter) 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 kända, 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 avkomman från behandlade patienter.

Melfalan ska inte användas under graviditet, framför allt inte under den första trimestern, såvida läkaren inte anser att det är absolut nödvändigt. I varje individuellt fall måste de potentiella riskerna för fostret vägas mot de förväntade fördelarna för modern.

### Amning

Det är inte känt om melfalan/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. 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 signifikant antal premenopausala 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.

Män som behandlas med melfalan får inte göra sin partner gravid under behandlingen och i ytterligare 3 månader därefter. Mannen bör också rådgöra med läkare om möjligheterna att lagra spermier innan behandlingen inleds, eftersom det finns en risk att behandlingen med melfalan leder till irreversibel infertilitet.

## **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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
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 vanliga	Benmärgsdepression som leder till leukopeni, trombocytopeni, neutropeni <sup>1</sup> och anemi
	Sällsynta	Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet <sup>2</sup> (se Hud och subkutan vävnad)



Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Vid hög dos: illamående, kräkningar och diarré, stomatit
	Sällsynta	Stomatit vid hög dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leversjukdom, från onormala levervärden till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot; venookklusiv 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)
Muskuloskeletala systemet och bindväv <sup>3</sup>	Mycket vanliga	Muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
	Vanliga	Kompartmentsyndrom
	Ingen känd frekvens	Muskelnekros, rabdomyoly
Njuror och urinvägar	Vanliga	Förhöjd blodurea <sup>4</sup>
	Mindre vanliga	Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Azoospermi, amenorré
Blodkärl <sup>5</sup>	Ingen känd frekvens	Djup ventrombos och lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi
	Vanliga	Slemhinneinflammation (mukositis)

<sup>1</sup>En ökad frekvens av hematologiska toxiciteter, främst neutropeni och trombocytopeni, har observerats hos nydiagnostiserade äldre patienter med multipla myelom som behandlades med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason (se avsnitt 4.4)

<sup>2</sup>Allergiska 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). Hjärtstillstånd har också rapporterats sällan i samband med sådana händelser.

<sup>3</sup>Endast med infusion av melfalan efter administrering av regional perfusion i extremiteter.

<sup>4</sup>Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.

<sup>5</sup>De 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 via

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 mukosa 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, kvävesenapsgasaloger, ATC-kod: L01AA03

### Verkningsmekanism

Melfalan är ett dubbelfunktionellt alkylerande medel med vissa immunsupprimerande egenskaper. 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 bindinggrad på mellan 69 och 78 %. Det finns belägg för att proteinbindningen är linjär i de plasmakoncentrationer som vanligtvis

erhålls vid normaldosering, men kan bli koncentrationsberoende vid de plasmakoncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsproteinet och står för cirka 55 till 60 % av proteinbindningen, medan cirka 20 % binds till surt alfa-1-glykoprotein (orosomukoid). Dessutom har melfalanbindningsstudier påvisat förekomsten av en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

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

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser mellan 70 och 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta som en 2- till 20-minutersinfusion var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state och centralt kompartiment 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 kompartiment 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 ± 3,3 respektive 108 ± 20,8 minuter. Efter en tvåminuters infusion av doser mellan 5 och 23 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta (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 ± 6,6 respektive 76,9 ± 40,7 minuter. Genomsnittlig clearance var 342,7 ± 96,8 ml/min.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta) med forcerad diures visade sig initial och terminal halveringstid vara 6,5 ± 3,6 respektive 41,4 ± 16,5 min. Initial och terminal halveringstid var 8,8 ± 6,6 min respektive 73,1 ± 45,9 min hos 28 patienter med olika maligniteter och som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta som en 2- till 20-minutersinfusion. Genomsnittlig clearance var 581,5 ± 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 ± 1,5 min respektive 46,5 ± 17,2 min. Genomsnittlig clearance var 55,0 ± 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 mutagent hos djur.

#### **Reproduktionstoxicitet**

I reproduktionsstudier på råttor påvisades embryoletala och teratogena effekter efter intraperitoneal engångsinjektion av melfalan med en dos på 0,48 gånger maximal rekommenderad human dos (MRHD). Medfödda missbildningar förekom, inklusive missbildningar i hjärnan (underutveckling, deformation, ryggmärgshinnebräck och hjärnbräck) och ögat (anoftalmi och mikroftalmi), reduktion av underkäke och svans samt leverbräck. Ett stort antal fosterförluster inträffade och fostermisbildningar observerades efter exponering för en minimidos om 0,48 gånger MRHD respektive 0,81 gånger MRHD på dag 6 respektive 9 och 13. En engångsdos om 2,42 gånger MRHD på dag 12 till 14 ledde till embryoletalitet (30 %) men inte till fostermisbildningar (se avsnitt 4.6).

#### **Fertilitetsstudier**

Hos möss som fått melfalan på kliniskt relevanta exponeringsnivåer påvisades reproduktionseffekter som ansågs bero på cytotoxicitet i specifika stadier för manliga könsceller, samt induktion av dominanta letala mutationer och ärftliga translokationer i postmeiotiska könsceller, särskilt i spermatider från mellanstadium till sent stadium.

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

#### **Gentoxicitet**

Melfalan har testats för gentoxicitet i ett antal korttidsmodeller, såväl *in vitro* som *in vivo*.

Intraperitoneal administrering av melfalan till möss med doser på 0,10-3,25 gånger MRHD ökade frekvenserna av dominanta letala mutationer, kromosomavvikelser, systerkromatidutbyte, defekta mikrokärnor och DNA-strängbrott.

De mutationer som observerades härrörde främst från stora deletioner i post-spermatogoniala celler, medan andra typer av mutagena mekanismer dominerade i de spermieproducerande cellerna.

Dessa *in vivo*-data stöds av *in vitro*-studier som visar att cellodlingar med melfalan (i koncentrationer från 0,1 till 25  $\mu\text{M}$ ) också inducerade DNA-skador.

Dessutom inducerades aneuploidi och könslänkade recessiva mutationer hos fruktflugor (*drosophila*), liksom mutationer hos bakterier. Positiva resultat sågs för alla stammar i Ames test vid koncentrationer på 200  $\mu\text{g}$ /platta och högre. Melfalans mutagena aktivitet ökade trefaldigt i närvaro av S9-metaboliserande preparat i levern, vilket var oväntat eftersom melfalan inte anses behöva leveraktivering för att ge en cytotoxisk effekt.

#### **Karcinogenicitet**

Melfalan är ett direktverkande alkylerande medel som är karcinogent via en genotoxisk mekanism, vilket har tillräckligt stöd av djurstudier.

Utveckling av neoplastiska tumörer hos råttor rapporterades efter intraperitoneal administrering av melfalan med doser på 0,15-1,61 gånger MRHD. Hos möss observerades karcinogen potential med doser på 0,02-1,39 gånger MRHD.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Pulver

Povidon

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

#### Vätska

Natriumcitrat (dihydrat)

Propylenglykol

Etanol

Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnat pulver och oöppnad vätska 3 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. Det är möjligt att injektionsflaskor har eller inte har 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 rekonstruerade lösningen ska inte förvaras i kylskåp eftersom detta orsakar utfällning.

### Blandning

Tillsätt 10 ml av den rekonstruerade 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 får inte blandas med infusionsvätskor innehållande glukos och det rekommenderas att ENDAST använda natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Om grumlighet eller kristallisation syns i rekonstruerad 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/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 07.06.2019

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.06.2024