

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Melfalan Tillomed Pharma 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje melfalanijev klorid, ki ustreza 50 mg melfalana.

Ena viala z vehiklom vsebuje 10 ml vehikla.

Po rekonstituciji 1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 5 mg melfalana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 53,5 mg natrija, 0,4 g etanola in 6,2 g propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

prašek: bel do svetlo rumen liofiliziran prašek

Vehikel: bistra brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

Vrednost pH rekonstituirane raztopine je med 6,0 in 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma je pri običajnem intravenskem odmerku indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (multiplega mieloma) in napredovalega raka jajčnikov.

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma je pri visokem intravenskem odmerku, s presaditvijo hematopoetskih matičnih celic ali brez nje, indicirano pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma in otroškega nevroblastoma.

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma, aplicirano z regionalno arterijsko perfuzijo, je indicirano pri zdravljenju lokaliziranega malignega melanoma okončin in lokaliziranega sarkoma mehkega tkiva okončin.

Pri zgornjih indikacijah se lahko zdravilo Melfalan Tillomed Pharma uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z melfalanom mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Splošne informacije

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma je samo za intravensko uporabo in regionalno arterijsko perfuzijo. Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma se ne sme dajati brez uporabe hematopoetskih matičnih celic pri odmerkih, večjih od 140 mg/m².

Pri intravenski aplikaciji se priporoča počasno injiciranje zdravila Melfalan Tillomed Pharma v hitro tekočo infuzijsko raztopino prek razkuženega injektorja. Če neposredno injiciranje v hitro tekočo infuzijo ni primerno, se lahko aplicira razredčena raztopina zdravila Melfalan Tillomed Pharma v infuzijski vrečki.

Poskrbeti je treba, da ne pride do ektravazacije zdravila Melfalan Tillomed Pharma; v primerih slabega dostopa do perifernih ven je treba razmisliti o uporabi centralne venske poti.

Pri aplikaciji velikih odmerkov zdravila Melfalan Tillomed Pharma z avtologno presaditvijo kostnega mozga ali brez nje je priporočljiva aplikacija prek centralne venske poti. Zaradi povezanih nevarnosti in potrebne stopnje podporne nege (glejte poglavje 4.4) je treba aplikacijo velikih odmerkov zdravila Melfalan Tillomed Pharma omejiti na specializirane ustanove, ki imajo ustrezne zmogljivosti, izvajati pa jo smejo samo izkušeni zdravniki.

Za podrobnosti o tehniki regionalne arterijske perfuzije glejte strokovno literaturo.

Med intravensko aplikacijo zaščitite bolnika pred zunanjim stikom z zdravilom Melfalan Tillomed Pharma raztopina za injiciranje/infundiranje (glejte poglavje 4.4).

Trombembolični dogodki

Vsaj prvih 5 mesecev zdravljenja je treba aplicirati tromboprolifakso, še posebej pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev za uporabo antitrombotičnih profilaktičnih ukrepov mora temeljiti na skrbni oceni osnovnih dejavnikov tveganja pri vsakem posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavi kakršni koli trombembolični dogodki, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Po stabilizaciji bolnika, ki prejema antikoagulacijsko zdravljenje, in obvladanju vseh morebitnih zapletov trombemboličnega dogodka, je po presoji razmerja koristi in tveganj mogoče ponovno uvesti melfalan v originalnem odmerku, v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom in prednizonom ali deksametazonom. Bolnik naj med zdravljenjem z melfalanom nadaljuje antikoagulacijsko zdravljenje.

Odmerjanje

Diseminirani plazmocitom

Običajen odmerek

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma se aplicira zgolj občasno ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. V mnoge sheme zdravljenja je bila vključena tudi aplikacija prednizona.

Ob samostojni uporabi je običajen intravenski odmerek zdravila Melfalan Tillomed Pharma 0,4 mg/kg telesne mase (16 mg/m² telesne površine), ponovljen v primernih intervalih (npr. enkrat na 4 tedne), pod pogojem, da v tem obdobju pride do izboljšanja periferne krvne slike.

Velik odmerek

Aplikacija velikih odmerkov je običajno v obliki enega intravenskega odmerka med 100 mg/m² in 200 mg/m² telesne površine (približno 2,5 mg/kg do 5,0 mg/kg telesne mase), a pri odmerkih, večjih od 140 mg/m² telesne površine, je bistvenega pomena uporaba hematopoetskih matičnih celic.

Adenokarcinom ovarijev

Ob intravenski rabi kot samostojno zdravilo se običajno daje odmerek 1 mg/kg telesne mase (približno 40 mg/m² telesne površine) v intervalu 4 tednov.

V kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili se dajejo intravenski odmerki med 0,3 mg/kg in 0,4 mg/kg telesne mase (12 mg/m² do 16 mg/m² telesne površine) v intervalih 4 do 6 tednov.

Napredovali nevroblastom

Uporabljeni so bili odmerki med 100 mg/m² in 240 mg/m² telesne površine (včasih enakomerno razdeljeni v obdobju 3 zaporednih dni), skupaj z dajanjem hematopoetskih matičnih celic, bodisi samostojno ali v kombinaciji z radioterapijo in/ali drugimi citotoksičnimi zdravili.

Maligni melanom

Uporabljena je bila hipertermična regionalna perfuzija z melfalanom kot dodatno zdravljenje pri kirurških posegih za zgodnje stadije malignega melanoma in kot paliativna oskrba za napredovalo, a lokalizirano bolezen. Preglejte strokovno literaturo za podatke o tehniki perfuzije in uporabljenih odmerkih. Tipičen razpon odmerkov za perfuzije zgornjih okončin je 0,6 mg/kg do 1,0 mg/kg telesne mase in za perfuzije spodnjih okončin 0,8 mg/kg do 1,5 mg/kg telesne mase.

Sarkom mehkega tkiva

Uporablja se hipertermična regionalna perfuzija z melfalanom pri obravnavi vseh stadijev lokaliziranega sarkoma mehkega tkiva, običajno v kombinaciji s kirurškim posegom. Preglejte strokovno literaturo za podatke o tehniki perfuzije in uporabljenih odmerkih. Tipičen razpon odmerkov za perfuzije zgornjih okončin je 0,6 mg/kg do 1,0 mg/kg telesne mase in za perfuzije spodnjih okončin 1 mg/kg do 1,4 mg/kg telesne mase.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Melfalan v običajnih odmerkih je le redko indiciran pri otrocih in smernic za odmerjanje ni mogoče podati.

Veliki odmerki melfalana v povezavi z dajanjem hematopoetskih matičnih celic so bile uporabljeni pri nevroblastomu pri otrocih in lahko se upoštevajo smernice glede odmerjanja, ki veljajo za odrasle, na podlagi telesne površine.

Glejte tudi odstavek o propilenglikolu v poglavju 4.4.

Starejši bolniki

Čeprav se melfalan v običajnih odmerkih pogosto uporablja pri starejših bolnikih, ni na voljo specifičnih informacij glede aplikacije pri tej skupini bolnikov.

Izkušenj glede dajanja velikih odmerkov melfalana pri starejših bolnikih je malo. Zato je treba preveriti ustreznost delovanja in stanja organov pred dajanjem velikih odmerkov zdravila Melfalan Tillomed Pharma starejšim bolnikom.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Očistek melfalana, ki je sicer variabilen, se lahko zmanjša pri ledvični okvari.

Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki ne upravičujejo absolutnega priporočila zmanjšanja odmerka ob dajanju melfalana bolnikom z ledvično okvaro, a bi bila kot previdnostni ukrep morda primerna uporaba manjšega začetnega odmerka, dokler se ne ugotovi toleranca. Ob aplikaciji zdravila Melfalan Tillomed Pharma z običajnim intravenskim odmerkom (8-40 mg/m² telesne površine) se priporoča zmanjšanje začetnega odmerka za 50 % in določitev nadaljnjih odmerkov v skladu s stopnjo hematološke supresije.

Pri velikih intravenskih odmerkih melfalana (100 mg/m² do 240 mg/m² telesne površine) je treba prilagoditi odmerek glede na stopnjo ledvične okvare, morebitno re-infundiranje krvotvornih matičnih celic in terapevtske potrebe. Kot smernica: pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 ml/min do 50 ml/min) z velikimi odmerki melfalana brez uporabe krvotvornih matičnih celic se odmerek običajno zmanjša za 50 %.

Veliki odmerki melfalana z dajanjem hematopoetskih matičnih celic so bili uspešno uporabljeni celo pri bolnikih na dializi po končni odpovedi ledvic. Za podrobnosti glejte ustrezno literaturo.

Glejte tudi odstavek o propilenglikolu v poglavju 4.4.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Glejte odstavek o propilenglikolu v poglavju 4.4.

Način uporabe

Injiciranje/infundiranje

Za navodila glede rekonstitucije in po potrebi redčenje zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Izgled zdravila po rekonstituciji mora biti bistra raztopina; glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma je citotoksično zdravilo, ki spada v splošno kategorijo alkilirajočih zdravil. Predpisujejo naj ga zgolj zdravniki, ki imajo izkušnje pri obravnavi rakavih obolenj s tovrstnimi zdravili. Tako kot pri vsaki kemoterapiji z velikimi odmerki, so potrebni previdnostni ukrepi za preprečitev sindroma tumorske lize.

Imunizacija z uporabo živega cepiva lahko povzroči okužbo pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom. Zato se imunizacija z živimi cepivi odsvetuje.

Oči, kožo in sluznice bolnikov je treba zaščititi pred stikom z zdravilom Melfalan Tillomed Pharma 50 mg raztopino za injiciranje/infundiranje ali rekonstituirano raztopino.

Ker je melfalan mielosupresiven, so med zdravljenjem bistvena pogosta preverjanja krvne slike. Odmerke je treba po potrebi zamakniti ali prilagoditi.

Melfalan lahko povzroči lokalne poškodbe tkiva, če pride do ekstravazacije, zato naj se ga ne aplicira z neposrednim injiciranjem v periferno veno.

Pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke melfalana, je treba razmisliti o preventivni aplikaciji zdravil proti okužbam in uporabi krvnih produktov, po potrebi. Pred dajanjem velikih odmerkov melfalana je treba preveriti ustreznost stanja zmogljivosti in delovanja organov.

Potrebna je previdnost pri uporabi zdravila Melfalan Tillomed Pharma pri bolnikih, ki so bili nedavno zdravljeni z radioterapijo ali kemoterapijo, glede na povečano toksičnost kostnega mozga.

Kot velja za vse citotoksične kemoterapije, je treba še 3 mesece po prenehanju zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo, če kateri od partnerjev prejema melfalan. Pri raku jajčnikov se priporoča uporaba nehormonske kontracepcije.

Spremljanje

Ker je melfalan močno mielosupresivno zdravilo, je bistvenega pomena skrbno spremljanje krvne slike v izogib prevelike mielosupresije in tveganja ireverzibilne aplazije kostnega mozga. Krvna slika se lahko še naprej slabša tudi po prekinitvi zdravljenja, zato je treba zdravljenje začasno ustaviti ob prvem znaku neobičajno velikega padca števila levkocitov ali trombocitov.

Pri bolnikih, ki prejemajo visoke intravenske odmerke melfalana v povezavi s presaditvijo avtolognega kostnega mozga, omejuje odmerke toksičnost zaradi pojava driske, bruhanja in stomatitisa. Zdi se, da

predhodno zdravljenje s ciklofosfamidom zmanjša resnost gastrointestinalnih poškodb, ki so posledica velikih odmerkov melfalana. Za podrobnosti glejte literaturo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je očistek melfalana lahko manjši, pojavi pa se lahko tudi uremična supresija kostnega mozga. Odmerek zdravila bo torej morda treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Glejte poglavje 4.8 glede zvišanja vrednosti sečnine v krvi. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati glede znakov/signalov prevelikega odmerjanja.

Trombembolični dogodki

Pri bolnikih, zdravljenih z melfalanom v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom in prednizonom ali deksametazonom, obstaja povečano tveganje za trombembolične dogodke (glejte poglavje 4.8). Še posebej pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo je treba razmisliti o uporabi antitrombotičnih profilaktičnih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Mutagenost

Melfalan je mutagen pri živalih, pri bolnikih, ki so se zdravili s tem zdravilom, pa so opazili kromosomske aberacije.

Karcinogenost

Melfalan naj bi imel levkemogeni učinek. Pri zdravljenju bolezni, kot so amiloidoza, maligni melanom, diseminirani plazmocitom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutininov in rak jajčnikov, z melfalanom so poročali o pojavu akutne levkemije.

Primerjava med bolnicami z rakom jajčnikov, ki so se zdravile z alkilirajočimi snovmi, in tistimi, ki se niso, je pokazala, da je uporaba alkilirajočih snovi, tudi melfalana, znatno povečala pojavnost akutne levkemije.

Pri načrtovanju zdravljenja z melfalanom je treba presoditi med levkemogenim tveganjem in možno terapevtsko koristjo zdravljenja.

5 % etanola (alkohol)

To zdravilo vsebuje 5 % etanola (alkohola), to je do 400 mg na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje propilenglikol, ki lahko povzroči podobne simptome kot alkohol.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je potrebno klinično spremljanje.

Sočasno jemanje katerega koli substrata alkohol-dehidrogenaze, kot je etanol, lahko povzroči neželene učinke pri otrocih, mlajših od 5 let.

Natrij

To zdravilo vsebuje 53,5 mg natrija na vialo, kar je enako 2.7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Sedem vial je število vial, pri katerem se doseže/preseže vrednost 17 mmol (391 mg) natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom cepljenje z živimi cepivi ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z nalidiksno kislino in velikimi intravenskimi odmerki melfalana je pri otrocih povzročilo smrt zaradi hemoragičnega enterokolitisa. Kombiniranega zdravljenja z melfalanom in nalidiksno kislino se je treba izogibati.

Pri pediatrični populaciji so pri režimu z busulfanom in melfalanom poročali, da lahko aplikacija melfalana manj kot 24 ur po zadnji peroralni aplikaciji busulfana vpliva na razvoj toksičnosti.

Pri bolnikih s presajenim kostnim mozgom, ki so prejeli visoke intravenske odmerke melfalana in nato ciklosporin za preprečitev reakcije presadka proti gostitelju, so poročali o oslABLjenem delovanju ledvic.

Etanol: glejte odstavek o propilenglikolu v poglavju 4.4 zgoraj.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske v rodni dobi

Kot velja za vsa citotoksična zdravljenja, morajo bolniki in bolnice, ki se zdravijo z melfalanom, uporabljati učinkovito in zanesljivo kontracepcijo še 3 mesece po prenehanju zdravljenja. Pri raku jajčnikov se je treba izogibati uporabi hormonskih kontraceptivov.

Nosečnost

Podatkov o uporabi melfalana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Tveganje za ljudi ni znano. Glede na njegove mutagene lastnosti in strukturno podobnost z znanimi teratogenimi spojinami so pri potomcih bolnikov, ki so se zdravili z melfalanom, možne kongenitalne malformacije. Melfalana ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z melfalanom.

Dojenje

Ni znano, ali se melfalan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Melfalan je zaradi svojih mutagenih učinkov kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Melfalan zavre delovanje jajčnikov pri ženskah pred menopavzo, kar pri znatnem številu bolnic povzroči amenorejo.

Študije na živalih so pokazale, da ima lahko melfalan neželene učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Torej je možno, da ima lahko melfalan začasen ali trajen vpliv na plodnost pri moških. Priporočljivo je, da moški, ki se zdravijo z melfalanom, med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem ne spočnejo otroka. Priporoča se kriogenska shramba semena pred začetkom zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni podatkov o vplivu melfalana na sposobnost na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Na podlagi farmakološkega profila se tovrsten vpliv ne pričakuje. Pri svetovanju bolnikom, ki se zdravijo zaradi malignih bolezni, je priporočljivo upoštevati njihovo splošno zdravstveno stanje.

4.8 Neželeni učinki

Za to zdravilo ni na voljo sodobne klinične dokumentacije, ki bi jo lahko uporabili kot oporo za določitev pogostnosti neželenih učinkov. Pojavnost neželenih učinkov je lahko različna, odvisna je tako od indikacije in prejetega odmerka kot tudi od morebitnega prejetega zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili.

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana	sekundarna akutna mieloidna levkemija in mielodisplastični sindrom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	depresija kostnega mozga, ki vodi do levkopenije, trombocitopenije in anemije
	redki	hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske reakcije ¹ (glejte »Bolezni kože in podkožja«)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	intersticijska pljučnica in pljučna fibroza (vključno s smrtnimi primeri)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska, stomatitis ob velikih odmerkih
	redki	stomatitis ob običajnih odmerkih
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	bolezni jeter, in sicer od nenormalnih testov jetrne funkcije do kliničnih manifestacij, kot sta hepatitis in zlatenica, venookluzivne bolezni po zdravljenju z velikimi odmerki
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija pri velikih odmerkih
	pogosti	alopecija pri običajnih odmerkih
	redki	makulopapularni izpuščaji in pruritus (glejte »Bolezni imunskega sistema«)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva ²	zelo pogosti	atrofija mišic, fibroza mišic, mialgija, povečana vrednost kreatinin fosfokinaze v krvi
	pogosti	utesnitveni sindrom
	neznana	nekroza mišic, rabdomioliza
Bolezni sečil	pogosti	povečanje vrednosti sečnine v krvi ³
Motnje reprodukcije in dojk	neznana	azoospermija in amenoreja
Žilne bolezni ⁴	neznana	globoka venska tromboza in pljučna embolija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	subjektivni in prehodni občutki toplote in/ali sklenja

¹Po prvem odmerku ali naslednjih odmerkih, še posebej po intravenski aplikaciji, so občasno poročali o alergijskih reakcijah na melfalan, kot so urtikarija, edem, kožni izpuščaji in anafilaktični šok. V povezavi s temi dogodki so redko poročali tudi o zastoju srca.

²Samo pri infundiranju melfalana po aplikaciji regionalne perfuzije v okončino.

³Začasno znatno povečanje vrednosti sečnine v krvi so opazili v zgodnjih stadijih zdravljenja z melfalanom pri bolnikih z mielomom in poškodbo ledvic.

⁴Klinično pomembni neželeni učinki, povezani z uporabo melfalana v kombinaciji s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom ter v manjši meri melfalana z lenalidomidom in prednizonom vključujejo: globoko vensko trombozo in pljučno embolijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Najverjetnejši znaki akutnega peroralnega prevelikega odmerjanja so gastrointestinalni učinki, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko. Takojšnja učinka akutnega intravenskega prevelikega odmerjanja sta navzea in bruhanje. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavi tudi poškodba gastrointestinalne sluznice, poročali so tudi o driski, včasih hemoragični. Glavni toksični učinek je supresija kostnega mozga, kar povzroči levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Zdravljenje

Po potrebi je treba uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj z ustrezno transfuzijo krvi in trombocitov, ter razmisliti o morebitni hospitalizaciji, zaščiti z antibiotiki in uporabi hematoloških rastnih faktorjev. Specifičnega antidota ni. Krvno sliko je treba skrbno spremljati še vsaj 4 tedne po primeru prevelikega odmerjanja, dokler se ne pojavijo znaki izboljšanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkilirajoča zdravila, analogi dušikovih iperitov.

Oznaka ATC: L01AA03

Mehanizem delovanja

Melfalan je dvofunkcionalna alkilirajoča učinkovina. Nastanek karbonijevih intermediatov iz obeh bis-2-kloretilnih skupin omogoča alkilacijo prek kovalentne vezave s 7-valentnim dušikom gvanina na DNA, ki ustvari navzkrižno vez med obema vijačnicama DNA in tako prepreči celično replikacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija peroralnega melfalana je zelo variabilna, tako glede časa prvega pojava zdravila v plazmi kot glede največje plazemske koncentracije.

V študijah absolutne biološke uporabnosti melfalana je povprečna absolutna biološka uporabnost znašala od 56 % do 85 %.

Za preprečitev variabilnosti absorpcije, povezane z mieloablativnim zdravljenjem, se zdravilo lahko uporablja intravensko.

Porazdelitev

Melfalan se zmerno veže na plazemske beljakovine; poročali so o odstotku vezave med 69 % in 78 %. Obstajajo dokazi, da je v obsegu plazemskih koncentracij, doseženih pri zdravljenju s standardnimi

odmerki, vezava na beljakovine linearna, vendar pa pri koncentracijah, opaženih pri zdravljenju z velikimi odmerki, vezava lahko postane odvisna od koncentracije. Glavni vezavni protein je serumski albumin, ki je odgovoren za približno 55 % do 60 % vezave, 20 % pa se veže na α 1-kisli glikoprotein. Poleg tega so v študijah vezave melfalana odkrili obstoj ireverzibilne komponente, ki se lahko pripiše alkilacijski reakciji z beljakovinami v plazmi.

Po aplikaciji dvominutne infuzije v odmerkih med 5 mg/m² in 23 mg/m² telesne površine (približno 0,1 mg/kg do 0,6 mg/kg telesne mase) 10 bolnikom z rakom jajčnikov ali diseminiranim plazmocitomom, sta bila povprečna volumna distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja in osrednjem prostoru enaka 29,1 ± 13,6 litra in 12,2 ± 6,5 litra.

Pri 28 bolnikih z različnimi malignimi obolenji, ki so prejeli odmerke med 70 mg/m² in 200 mg/m² telesne površine z 2-minutno do 20-minutno infuzijo, sta bila povprečna volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in osrednjem prostoru enaka 40,2 ± 18,3 litra in 18,2 ± 11,7 litra.

Pri 11 bolnikih z napredovalim malignim melanomom po hipertermični (39 °C) perfuziji spodnje okončine z 1,75 mg/kg telesne mase sta bila zabeležena povprečna volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in osrednjem prostoru enaka 2,87 ± 0,8 litra in 1,01 ± 0,28 litra.

Melfalan omejeno prehaja krvno-možgansko pregrado. Več raziskovalcev je odvzelo vzorce cerebrospinalnega likvorja in ni našlo merljivih količin zdravila. Nizke koncentracije (~10 % tiste v plazmi) so bile ugotovljene pri enkratnem visokem odmerku pri otrocih.

Biotransformacija

In vivo ter *in vitro* podatki kažejo, da razpolovni čas zdravila pri človeku v glavnem določa spontana degradacija in ne encimski metabolizem.

V plazmi sta bila najdena monohidroksi-melfalan in dihidroksi-melfalan, ki sta dosegla najvišje vrednosti po približno 60 minutah oziroma 105 minutah.

Izločanje

Pri 13 bolnikih, ki so prejeli melfalan peroralno v odmerku 0,6 mg/kg telesne mase, je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas izločanja 90 ± 57 minut, pri čemer se je 11 % zdravila v 24 urah izločilo z urinom.

Pri 8 bolnikih, ki so prejeli enkratni bolusni odmerek 0,5 mg/kg do 0,6 mg/kg telesne mase, sta bila sestavljeni začetni in končni razpolovni čas 7,7 ± 3,3 min oziroma 108 ± 20,8 min. Po aplikaciji dvominutne infuzije odmerkov v razponu od 5 mg/m² do 23 mg/m² površine telesa (približno 0,1 mg/kg do 0,6 mg/kg telesne mase) 10 bolnikom z rakom jajčnikov ali diseminiranim plazmocitomom sta bila skupni začetni in končni razpolovni čas 8,1 ± 6,6 min oziroma 76,9 ± 40,7 min. Zabeležen je bil povprečni očistek 342,7 ± 96,8 ml/min.

Pri 15 otrocih in 11 odraslih, ki so prejeli visoke intravenske odmerke melfalana (140 mg/m² površine telesa) s prisilno diurezo, sta bila povprečni začetni in končni razpolovni čas 6,5 ± 3,6 min oziroma 41,4 ± 16,5 min. Povprečni začetni in končni razpolovni čas 8,8 ± 6,6 min oziroma 73,1 ± 45,9 min sta bila zabeležena pri 28 bolnikih z različnimi malignimi obolenji, ki so prejeli odmerke od 70 mg/m² do 200 mg/m² površine telesa z 2-minutno do 20-minutno infuzijo. Povprečni očistek je bil 581,5 ± 182,9 ml/min.

Po hipertermični (39 °C) perfuziji spodnje okončine z 1,75 mg/kg telesne mase sta bila zabeležena povprečni začetni in končni razpolovni čas 3,6 ± 1,5 min oziroma 46,5 ± 17,2 min pri 11 bolnikih z napredovalim malignim melanomom. Zabeležen je bil povprečni očistek 55,0 ± 9,4 ml/min.

Posebne populacije bolnikov

Okvara ledvic

Očistek melfalana se lahko zmanjša pri ledvični okvari (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Starejši bolniki

Medsebojne odvisnosti med starostjo in očiščeno melfalana ali končnim eliminacijskim razpolovnim časom melfalana niso opazili (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Melfalan je citostatik, zato mutagenosti v predkliničnih študijah niso temeljito proučili. Melfalan je bil mutagen *in vivo* ter je povzročil kromosomske aberacije. Klinične informacije o morebitni toksičnosti melfalana so podane v poglavjih 4.4 in 4.6.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost

Melfalan je bil v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja mutagen pri podganah po izpostavljenosti enkratnemu odmerku. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je bil melfalan toksičen za samico in povzročil prirojene malformacije, intrauterino smrt, zaostanek v rasti in motnje v razvoju.

Enkratni odmerek melfalana pri mišjih samcih je povzročil citotoksičnost in kromosomske aberacije v spermijih. Pri mišjih samicah so opazili zmanjšanje števila mladičev v leglu. Po okrevanju je bilo število mladičev v leglu skozi čas manjše, kar je bilo povezano z zmanjšanim številom foliklov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

povidon

klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavanje pH)

Vehikel

natrijev citrat dihidrat

propilenglikol

etanol

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma ni združljivo z raztopinami za infundiranje, ki vsebujejo dekstrozo, in priporoča se uporaba IZKLJUČNO 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala s praškom ali vehiklom: 2 leti

Rekonstituirana raztopina: zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči. Melfalan ima omejen rok uporabnosti in hitrost razgradnje se z zviševanjem temperature zelo hitro povečuje.

Rekonstituirana in nadalje razredčena raztopina za infundiranje: Skupni čas od začetka rekonstitucije do konca infundiranja ne sme preseči 1,5 ure pri sobni temperaturi (približno 25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečenim s fluoriranim polimerom, in aluminijasto zaporko »flip-off« z oranžnim diskom iz polipropilena. Viale so lahko opremljene s skrčnim ovojem »shrink sleeve«.

Velikost pakiranja: 1 viala, ki vsebuje 50 mg melfalana.

Vehikel: viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečenim s fluoriranim polimerom, in aluminijasto zaporko »flip-off« z oranžnim diskom iz polipropilena.

Velikost pakiranja: 1 viala, ki vsebuje 10 ml

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo s praškom in 1 vialo z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Treba je slediti smernicam za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odlaganje:

- Zaposlene je treba usposobiti za rekonstitucijo zdravila.
- Nosečnice ne smejo ravnati s tem zdravilom.
- Osebe mora pri rekonstituciji pripravka uporabljati ustrezna zaščitna oblačila, vključno z obraznimi maskami, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse predmete, ki se uporabljajo pri dajanju zdravila ali čiščenju, vključno z rokavicami, je treba odložiti v vsebnike za kontaminirane materiale, namenjene za sežig pri visoki temperaturi. Tekoče odpadne materiale je mogoče odstraniti z veliko količino vode.

V primeru nenamerne stika zdravila Melfalan Tillomed Pharma z očmi jih je treba takoj izprati s tekočino za izpiranje oči z natrijevim kloridom ali veliko količino vode ter se takoj posvetovati z zdravnikom. V primeru stika s kožo tako izperite prizadeta območja z milom in veliko količino hladne vode ter se takoj posvetujte z zdravnikom. Razlito raztopino je treba takoj obrisati z vlažno papirno brisačo, ki jo je nato treba na varen način odložiti. Kontaminirane površine je treba izprati z veliko količino vode.

Rekonstitucija

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma je treba pripraviti pri sobni temperaturi (približno 25 °C), tako da se prašek rekonstituira s priloženim vehiklom-redčilom.

Pomembno je, da tako prašek kot tudi priloženi vehikel pred začetkom rekonstitucije dosežeta sobno temperaturo (približno 25 °C).

10 ml vehikla je treba s sterilno injekcijsko iglo in injekcijsko brizgo hitro in v eni potezi dodati v vialo, ki vsebuje prašek. Za predrtje zamaška viala med rekonstitucijo je treba uporabiti injekcijsko iglo velikosti 21 G ali večjo. Za gladko in učinkovito prodiranje injekcijske igle skozi zamašek je treba injekcijsko iglo vstaviti navpično v zamašek, ne prehitro in ne pregrobo ter brez zvijanja. Takoj nato močno stresajte vialo (približno 5 minut), dokler ne dobite bistre tekočine brez vidnih delcev. Hitro dodajanja vehikla, ki mu takoj sledi močno stresanje, je pomembno za pravilno raztapljanje.

Pri stresanju formulacije nastane veliko število zelo majhnih zračnih mehurčkov. Ti mehurčki se lahko ohranijo 2 do 3 minute, saj je nastala raztopina precej viskozna. To lahko oteži oceno bistrosti raztopine.

Vsako vialo je treba posamično rekonstituirati na ta način. Tako pridobljena raztopina vsebuje ekvivalent 5mg/ml brezvodnega melfalana. Neupoštevanje navedenih korakov priprave lahko povzroči nepopolno raztopitev zdravila Melfalan Tillomed Pharma.

Raztopina zdravila Melfalan Tillomed Pharma ima omejeno stabilnost in jo je treba pripraviti neposredno pred uporabo.

Rekonstituirana raztopina se ne sme hladiti, saj bi to povzročilo precipitacijo (obarjanje).

Dodajanje

10 ml raztopine, rekonstituirane po prej navedenih korakih, ki ima koncentracijo 5 mg/ml brezvodnega melfalana, dodajte v vrečko za infuzijo, v kateri je 100 ml 0,9-% raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Na ta način razredčeno raztopino temeljito premešajte, da dosežete nazivno koncentracijo 0,45 mg/ml brezvodnega melfalana.

Po nadaljnjem redčenju v raztopini za infundiranje je stabilnost zdravila Melfalan Tillomed Pharma zmanjšana in hitrost degradacije hitro narašča s porastom temperature. **Če se zdravilo Melfalan Tillomed Pharma infundira pri sobni temperaturi približno 25 °C, skupni čas od priprave raztopine do konca infundiranja ne sme preseči 1,5 ure.**

Zdravilo Melfalan Tillomed Pharma ni združljivo z raztopinami za infundiranje, ki vsebujejo dekstrozo, in priporoča se uporaba izključno 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

Če se v rekonstituirani ali razredčeni raztopini pojavijo kakršni koli vidni znaki motnosti ali kristalizacije, je treba pripravek zavreči.

Odstranjevanje

Po 1,5 ure je treba vso neuporabljeno raztopino zavreči v skladu s standardnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi zdravili in njihovo odlaganje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02601/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 5. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2023