

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Melfalan Teva 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg melfalana (v obliki melfalanijevega klorida).

1 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 5 mg melfalana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vehikla vsebuje 53,5 mg natrija, 402 mg brezvodnega etanola in 6,220 g propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek: bel ali skoraj bel prašek sušen z zamrzovanjem.

Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina.

Vrednost pH rekonstituirane raztopine je približno 6,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Melfalan Teva je z regionalno arterijsko perfuzijo namenjeno zdravljenju:

- lokaliziranega malignega melanoma okončin;
- lokaliziranega sarkoma mehkega tkiva okončin.

Zdravilo Melfalan Teva se lahko v običajnem intravenskem odmerku uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili za zdravljenje:

- diseminiranega plazmocitoma;
- napredovalega karcinoma jajčnikov (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Melfalan Teva se lahko v visokih intravenskih odmerkih uporablja za zdravljenje:

- diseminiranega plazmocitoma (glejte poglavje 5.1);
- napredovalega nevroblastoma pri otrocih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošno

Ker lahko melfalan močno zavre kostni mozeg, je treba med zdravljenjem pogosto izvajati popolno krvno sliko (določitev hemoglobina, števila levkocitov in trombocitov) in po potrebi odmerjanje odložiti ali zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Trombembolični zapleti

Profilakso tromboze je treba izvajati vsaj prvih 5 mesecev zdravljenja, zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev o uporabi antitrombotične profilakse je treba sprejeti po natančni oceni osnovnih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavijo trombembolični zapleti, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti standardno antikoagulantno zdravljenje. Ko se bolnikovo stanje z antikoagulantnim zdravljenjem stabilizira in so zapleti trombemboličnega dogodka obvladljivi, se lahko melfalan v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom in prednizonom ali deksametazonom znova uvede v prvotnem odmerku, odvisno od ocene koristi in tveganj. Med zdravljenjem z melfalanom mora bolnik nadaljevati z antikoagulantno terapijo.

Odmerjanje

Parenteralna aplikacija

Zdravilo Melfalan Teva je samo za intravensko uporabo in regionalno arterijsko perfuzijo.

Zdravila Melfalan Teva se ne sme dajati brez uporabe hematopoetskih matičnih celic pri odmerkih nad 140 mg/m².

Za navodila glede rekonstitucije in morebitnega redčenja glejte poglavje 6.6.

Diseminirani plazmocitom

Zdravilo Melfalan Teva se aplicira zgolj občasno kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, v odmerkih od 8 do 30 mg/m² telesne površine in danih v intervalih od dveh do šestih tednov. V številne programe zdravljenja je bila vključena tudi aplikacija prednizona. Za podrobnosti glejte ustrezno literaturo.

Ob samostojni uporabi je običajen intravenski odmerek zdravila Melfalan Teva 0,4 mg/kg telesne teže (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.

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

Priporočljivi sta tudi hidracija in prisilna diureza.

V primeru okvare ledvic je treba odmerek zmanjšati za 50 % (glejte podpoglavje *Ledvična okvara*).

Glede na hudo mielosupresijo, ki jo povzroča visok odmerek injekcije melfalana, smejo to zdravljenje izvajati samo izkušeni specialisti v posebnih centrih z ustreznimi zmogljivostmi (glejte poglavje 4.4).

Adenokarcinom jajčnikov

Ob intravenski uporabi kot samostojno zdravilo se običajno daje odmerek 1 mg/kg telesne teže (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 teže (12 mg/m² do 16 mg/m² telesne površine) v intervalih 4 do 6 tednov.

Maligni melanom

Uporabljena je bila hipertermična regionalna perfuzija z melfalanom kot dodatno zdravljenje pri operativnih posegih za zgodnje stadije malignega melanoma in kot paliativna oskrba za napredovano, a lokalizirano bolezen. Preglejte znanstveno literaturo za podatke o tehniki perfuzije in uporabljenih odmerkih.

Tipičen obseg odmerkov za perfuzije zgornjih okončin je 0,6 mg/kg do 1,0 mg/kg telesne teže in za perfuzije spodnjih okončin 0,8 mg/kg do 1,5 mg/kg telesne teže.

Sarkom mehkega tkiva

Uporablja se hipertermična regionalna perfuzija z melfalanom pri obravnavi vseh stadijev lokaliziranega sarkoma mehkega tkiva, običajno v kombinaciji z operativnim posegom.

Tipičen obseg odmerkov za perfuzije zgornjih okončin je 0,6 mg/kg do 1,0 mg/kg telesne teže in za perfuzije spodnjih okončin 1 mg/kg do 1,4 mg/kg telesne teže.

Zdravilo Melfalan Teva se daje tudi z daktinomicinom. Za režim odmerjanja glejte literaturo.

Pediatrična populacija

Izkušenj z uporabo pri otrocih ni dovolj. Melfalan v običajnih odmerkih je le redko indiciran pri otrocih in smernic odmerjanja ni mogoče podati.

Napredovali nevroblastom v otroštvu

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

Starejši

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

Izkušenj glede dajanja visokih odmerkov melfalana pri starejših bolnikih je malo. Pred uporabo visokih odmerkov zdravila Melfalan Teva pri starejših bolnikih je treba najprej preveriti, da je funkcionalno stanje bolnika in delovanje organov ustrezno.

Ledvična okvara

Očistek melfalana, ki je sicer variabilen, se lahko zmanjša pri ledvični okvari (glejte poglavje 4.4).

Ob aplikaciji zdravila Melfalan Teva z običajnim intravenskim odmerkom (8 mg/m² do 40 mg/m² telesne površine) je pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic priporočljivo zmanjšanje začetnega odmerka za 50 % in določitev nadaljnjih odmerkov v skladu s stopnjo hematološke supresije.

Pri visokih intravenskih odmerkih melfalana (100 mg/m² do 240 mg/m² telesne površine) je potrebno prilagoditi odmerek glede na stopnjo ledvične okvare, glede na način in vrsto presaditve hematopoetskih matičnih celic in glede na terapevtske potrebe. Zdravila Melfalan Teva se pri odmerkih nad 140 mg/m² ne sme uporabljati brez uporabe hematopoetskih matičnih celic.

Priporočljivo je, da pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 ml/min do 50 ml/min) z visokimi odmerki melfalana brez uporabe hematopoetskih matičnih celic odmerek zmanjšate za 50 %. Pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro se visokih odmerkov melfalana (nad 140 mg/m²) ne sme uporabljati brez hematopoetskih matičnih celic.

Visoki 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.

Bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba skrbno spremljati, saj imajo lahko tudi depresijo kostnega mozga zaradi uremije. Takrat bo morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Pri bolnikih s plazmocitomom z ledvično okvaro so na začetku zdravljenja z melfalanom opazili prehodno znatno povečanje sečnine v krvi.

Način uporabe

Pri dajanju zdravila Melfalan Teva je potrebna previdnost, da preprečimo morebitno ekstravaskularno aplikacijo, saj to lahko povzroči lokalno poškodbo tkiva (glejte poglavje 4.4). Zaradi tega se zdravila ne sme injicirati neposredno v periferno žilo.

Pri intravenski aplikaciji je priporočljivo, da se raztopina zdravila Melfalan Teva počasi vbrizga v hitro tekočo infuzijsko raztopino preko razkuženega injektorja.

Če neposredno vbrizganje v hitro tekočo infuzijo ni primerno, se lahko aplicira razredčena raztopina zdravila Melfalan Teva v infuzijsko vrečko.

V primerih slabe periferne žilne dostopnosti je treba razmisliti o uporabi centralnega venskega katetra (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo Melfalan Teva ni kompatibilno z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo dekstrozo. Priporočljiva je uporaba izključno intravenske infuzije z natrijevim kloridom 9 mg/ml. Za navodila glede redčenja pred aplikacijo glejte poglavje 6.6.

Ob nadaljnji redčitvi v infuzijski raztopini se stabilnost zdravila Melfalan Teva zmanjša in stopnja degradacije se hitro poveča s povišanjem temperature. Ob infuziji zdravila Melfalan Teva pri sobni temperaturi približno 25 °C celoten čas od priprave injekcijske raztopine do konca infuzije ne sme preseči 1,5 ure.

Pripravek je potrebno zavreči ob pojavu vidne motnosti ali kristalizacije rekonstituirane ali razredčene raztopine.

Poskrbeti je treba, da ne pride do ekstravazacije zdravila Melfalan Teva, v primerih slabega dostopa do perifernih ven pa je treba razmisliti o uporabi centralne venske poti.

Pri aplikaciji visokih odmerkov zdravila Melfalan Teva z ali brez avtologne presaditve kostnega mozga je priporočljiva aplikacija preko centralne venske poti.

Za natančnejša navodila glede regionalne arterijske perfuzije, glejte literaturo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Melfalan Teva je citotoksično zdravilo, ki spada v splošno kategorijo alkilirajočih snovi. Predpisujejo naj ga zgolj zdravniki, ki imajo izkušnje pri obravnavi rakavih obolenj s tovrstnimi snovmi, in naj se uporablja le pod nadzorom zdravnikov, ki imajo izkušnje z uporabo tovrstnih snovi pri zdravljenju rakavih obolenj. Tako kot pri vsaki kemoterapiji z visokimi 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.

Varno ravnanje z zdravilom Melfalan Teva

Ravnanje s formulacijami zdravila Melfalan Teva naj sledi smernicam za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Parenteralno dajanje

Oči, kožo in sluznice bolnika je treba zaščititi pred stikom z zdravilom Melfalan Teva; vendar pa se bolnika ne sme neupravičeno vznemirjati zaradi teh ukrepov.

Bolnikovo telo, oblačila in posteljnino je treba zaščititi s plastjo vpojnega materiala.

Pri dajanju zdravila Melfalan Teva je potrebna previdnost, da preprečimo morebitno ekstravaskularno aplikacijo, saj to lahko povzroči lokalno poškodbo tkiva (glejte poglavje 4.2). Priporočljivo je, da se raztopina za injiciranje z melfalanom daje s počasnim injiciranjem v hitro tekočo infuzijsko raztopino preko čistega injekcijskega priključka ali preko centralnega venskega katetra.

Parenteralno dajanje visokih odmerkov zdravila Melfalan Teva

Glede na tveganja in raven potrebne podporne oskrbe naj se uporaba visokih odmerkov melfalana omeji na specializirane centre, ki imajo ustrezno opremljene prostore, in naj se izvaja zgolj s strani usposobljenih zdravnikov .

Pred dajanjem velikih odmerkov zdravila Melfalan Teva se je treba prepričati, da je bolnikovo zdravje in stanje organov dovolj dobro.

Pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke melfalana, je potrebno razmisliti o preventivni aplikaciji zdravil proti okužbam in uporabi krvnih produktov, kot je potrebno.

Spremljanje

Zdravilo Melfalan Teva je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki so bili nedavno zdravljeni z radioterapijo ali kemoterapijo, zaradi povečane toksičnosti za kostni mozeg.

Ker je melfalan močna mielosupresivna snov, je bistvenega pomena skrbno spremljanje krvne slike v izogib možnosti prevelike mielosupresije in tveganja ireverzibilne aplazije kostnega mozga. Odmerjanje je treba odložiti ali zmanjšati, če je potrebno (glejte poglavje 4.2).

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.

Toksičnost, pri kateri se omeji odmerek, pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke intravenskega melfalana v kombinaciji z uporabo hematopoetskih matičnih celic, je določena s pojavnostjo diareje, bruhanja in stomatitisa. Kaže se, da predhodno zdravljenje s ciklofosfamidom zmanjša resnost gastrointestinalne škode, povzročene z visokimi odmerki melfalana (glejte poglavje 4.8).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro je očistek melfalana lahko manjši, pojavi pa se lahko tudi uremična supresija kostnega mozga. Odmerek zdravila bo torej morda potrebno zmanjšati (glejte poglavje 4.2) in te bolnike pozorno spremljati.

V zgodnji fazi zdravljenja z melfalanom pri bolnikih s plazmocitomom z ledvično okvaro so opazili začasno znatno zvišanje ravni sečnine v krvi (glejte poglavje 4.8).

Otroci in mladostniki

Izkušenj z uporabo pri otrocih ni dovolj. Priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Mutagenost

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

Karcinogenost (sekundarna primarna malignost)

Akutna mieloična levkemija (AML) in mielodisplastični sindromi (MDS)

Kot pri drugih alkilirajočih učinkovinah, naj bi imel melfalan levkemogeni učinek, še zlasti pri starejših bolnikih po podaljšani kombinirani terapiji in radioterapiji. 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.

Primerjalna študija bolnic z rakom jajčnikov, ki so se zdravile z alkilirajočimi snovmi, in tistih, ki se niso, je pokazala, da je uporaba alkilirajočih snovi, tudi melfalana, znatno povečala pojavnost akutne levkemije.

Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati levkemogeno tveganje (AML in MDS) glede na morebitno terapevtsko korist, zlasti če razmišljamo o uporabi melfalana v kombinaciji s talidomidom ali lenalidomidom in prednizonom, saj se je izkazalo, da te kombinacije povečajo levkemogeno tveganje. Pred, med in po zdravljenju morajo zato zdravniki bolnike nenehno spremljati v skladu z običajnimi standardi, da bi zagotovili zgodnje odkrivanje raka in po potrebi uvedli zdravljenje.

Trdni tumorji

Uporaba alkilirajočih učinkovin je bila povezana z razvojem sekundarnih primarnih malignosti (SPM - *secondary primary malignancies*). Še posebno je bil melfalan v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ter v manjši meri v kombinaciji s talidomidom in prednizonom povezan s povečanim tveganjem za trden SPM pri starejših bolnikih z na novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom.

Pred začetkom zdravljenja z melfalanom je treba skrbno pretehtati druge dejavnike tveganja, kot so značilnosti bolnika (npr. radioterapija, presaditev), pa tudi okoljske dejavnike tveganja (npr. uživanje tobaka) za posameznega bolnika.

Trombembolični zapleti

Uporaba melfalana v kombinaciji z lenalidomidom in prednizonom ali talidomidom in prednizonom ali deksametazonom je povezana s povečanim tveganjem za trombembolične zaplete.

O antitrombotični profilaksi je treba razmisliti zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zdravilo Melfalan Teva vsebuje etanol, natrij in propilenglikol

Etanol

To zdravilo vsebuje 5,1 vol. % alkohola (etanola), to je do 2894 mg na odmerek za odraslo osebo, ki tehta 70 kg, kar ustreza 72 ml piva ali 29 ml vina.

Za primerjavo, pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Odrasli

Pri odmerku 200 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba, ki tehta 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 41,3 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 6,9 mg/100 ml.

Otroci in mladostniki

Pri odmerku 240 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme otrok v starosti 8 let in s telesno maso 30 kg, bo izpostavljenost etanolu 70,8 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 11,8 mg/100 ml.

Pri odmerku 240 mg/m² tega zdravila, ki ga prejme mladostnik v starosti 12 let in s telesno maso 40 kg, bo izpostavljenost etanolu 62,7 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 10,5 mg/100 ml.

Količina alkohola v tem zdravilu verjetno ne bo vplivala na odrasle in mladostnike, tudi pri otrocih njegovi učinki verjetno ne bodo opazni. Lahko pa nekoliko vpliva na mlajše otroke, na primer povzroči občutek zaspanosti.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost alkohola v zdravilu je potrebno upoštevati pri nosečnicah in ženskah, ki dojijo, ter pri bolnikih, ki so zasvojeni z alkoholom.

Natrij

To zdravilo vsebuje 53,5 mg natrija na 10-ml vialo vehikla, kar je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO, in znaša 2 g.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 6,220 g propilenglikola na vialo, kar je enako 760 mg/kg/odmerek, na podlagi največjega priporočenega odmerka zdravila (izračunano za telesno površino = 1,8 m² in 70 kg).

Pri uporabi velikih odmerkov ali dolgotrajni uporabi propilenglikola so poročali o različnih neželenih učinkih, kot na primer hiperosmolalnost, laktacidoza, ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza),

akutna ledvična odpoved, kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija), bolezni osrednjega živčnega sistema (depresija, koma, konvulzije), respiratorna depresija, dispneja, jetrna disfunkcija, hemolitična reakcija (intravaskularna hemoliza) in hemoglobinurija ali multisistemska organska disfunkcija. Zato se odmerke, večje od 500 mg/kg/dan lahko daje otrokom > 5 let, vendar je treba uporabo individualno oceniti.

Neželeni učinki običajno izzvenijo po opustitvi propilenglikola, v hujših primerih pa šele po hemodializi.

Potrebno je klinično spremljanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živa cepiva

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

Nalidiksna kislina

Če je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi nalidiksne kisline in melfalana. Sočasno zdravljenje z nalidiksno kislino in visokimi intravenskimi odmerki melfalana je pri otrocih povzročilo smrt zaradi hemoragičnega enterokolitisa.

Busulfan

Pri pediatričnih bolnikih so poročali, da je uporaba melfalana v 24 urah po zadnji peroralni uporabi busulfana vplivala na razvoj toksičnosti.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim kostnim mozgom, ki so prejeli visoke intravenske odmerke melfalana in nato ciklosporin za preprečitev reakcije presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease), so poročali o oslabljenem delovanju ledvic.

Etanol

Ker to zdravilo vsebuje etanol, lahko pride do interakcij z drugimi zdravili. Zato je treba v primeru sočasne uporabe drugih zdravil preveriti, ali za ta obstajajo interakcije z etanolom.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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 prejemajo zdravilo Melfalan Teva, uporabljati učinkovite in zanesljive metode kontracepcije še 3 mesece po prenehanju zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi melfalana pri nosečnicah ni oziroma je malo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Tveganje za ljudi ni znano. Glede na njegove mutagene lastnosti in strukturno podobnost melfalana z znanimi teratogenimi spojinami so pri potomcih bolnikov, ki so se zdravili z melfalanom, možne kongenitalne malformacije. Uporabi melfalana med nosečnostjo se je potrebno izogibati venomer, ko je to mogoče, in v vsakem individualnem primeru presoditi možne koristi zdravljenja glede na možna tveganja za nerojenega otroka.

Dojenje

Ni znano, ali se melfalan in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Matere, ki prejemajo zdravilo Melfalan Teva, ne smejo dojeti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

Pri nekaterih raziskavah na živalih je bilo ugotovljeno, da ima lahko melfalan neželene učinke na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih moškega spola lahko torej melfalan povzroči začasno ali trajno sterilnost. Priporočljivo je, da se moški pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zaradi farmakoloških lastnosti melfalana je vpliv malo verjeten. Pri svetovanju bolnikom, ki se zdravijo zaradi malignosti, je treba upoštevati njihovo splošno 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.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	sekundarna akutna mieloična 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 tudi »bolezni kože in podkožja«)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	intersticijska pljučnica in pljučna fibroza (vključno s smrtnimi primeri)
Bolezni prebavil²	zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska; stomatitis pri visokih odmerkih
	redki	stomatitis pri 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 visokimi odmerki ³
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija pri visokih odmerkih
	pogosti	alopecija pri običajnih odmerkih
	redki	makulopapularni izpuščaji in pruritus (glejte tudi »bolezni imunskega sistema«)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva⁴	zelo pogosti	atrofija mišic, fibroza mišic, mialgija, povečana vrednost kreatin fosfokinaze v

		krvi
	pogosti	utesnitveni sindrom (kompartment sindrom)
	neznana pogostnost	nekroza mišic, rabdomioliza
Bolezni sečil	pogosti	povečane vrednosti sečnine v krvi ⁵
Motnje reprodukcije in dojk	neznana pogostnost	amenoreja, azoospermija
Žilne bolezni⁶	neznana pogostnost	globoka venska tromboza, pljučna embolija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	subjektivni in prehodni občutki toplote in/ali skelenja na mestu aplikacije ³ , povišana telesna temperatura

¹ Po 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.

² Pri bolnikih, ki prejemajo visoke intravenske odmerke melfalana v povezavi z avtologno presaditvijo kostnega mozga, odmerke omejuje toksičnost zaradi pojava driske, bruhanja in stomatitisa. Predhodno zdravljenje s ciklofosfamidom naj bi zmanjšalo resnost gastrointestinalnih poškodb, ki so posledica visokih odmerkov melfalana. Za podrobnosti glejte literaturo.

Pri običajnih odmerkih se zgoraj navedene gastrointestinalne težave pojavijo pri do 30 % bolnikov.

³ Samo pri infuziji melfalana.

⁴ Samo pri infuziji melfalana po dajanju regionalne perfuzije v okončino.

⁵ Poročali so o začasnem znatnem povečanju vrednosti sečnine v krvi v zgodnjih stadijih zdravljenja z melfalanom pri bolnikih s plazmocitomom z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

⁶ Klinično pomembni neželeni učinki, povezani z melfalanom v kombinaciji s talidomidom in prednizonom ali deksametazonom in v manjši meri z melfalanom 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, večsah 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 presoditi o morebitni hospitalizaciji, zaščiti z antibiotiki in uporabi hematoloških rastnih faktorjev.

Specifični antidot ni poznan. 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), alkilirajoči citostatiki, analogi dušikovih iperitov, oznaka ATC: L01AA03

Mehanizem delovanja

Melfalan je aromatski derivat dušikovega iperita z dvofunkcionalno alkilirajočo aktivnostjo. Nastanek karbonijevih intermediatov iz obeh bis-2-kloretilnih skupin omogoča alkilacijo prek kovalentne vezave z dušikom gvanina na mestu 7, ki ustvari navzkrižno vez med obema vijačnicama DNA in tako prepreči celično replikacijo.

Melfalan se lahko uporablja v običajnih intravenskih odmerkih za zdravljenje:

- diseminiranega plazmocitoma: kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili pri čemer je intravensko dajanje enako učinkovito kot peroralno;
- napredovelega adenokarcinoma jajčnikov: povzroči objektiven odziv pri približno 50 % bolnic z napredovalim adenokarcinomom jajčnikov, če se daje kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili.

Melfalan se lahko uporablja v visokih intravenskih odmerkih za zdravljenje:

- diseminiranega plazmocitoma: popolna remisija je dosežena pri približno 50 % bolnikov po visokih odmerkih melfalana, z ali brez uporabe hematopoetskih matičnih celic, bodisi kot zdravljenje prve izbire bodisi za ohranjanje odziva na običajno kemoterapijo za zmanjševanje števila celic;
- izboljšanje preživetja brez opazovanih dogodkov pri otrocih z napredovalim nevroblastomom se pojavi pri zdravljenju z visokimi odmerki melfalana z avtologno presaditvijo matičnih celic v kombinaciji s kirurškim posegom, radioterapijo in/ali običajnimi citotoksičnimi zdravili.

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.

V študiji, v kateri so 18 bolnikom dajali od 0,2 do 0,25 mg/kg melfalana peroralno, je bila največja plazemska koncentracija (v razponu od 87 do 350 ng/ml) dosežena v 0,5 do 2,0 urah.

Jemanje tablet melfalana takoj po jedi je podaljšalo čas do najvišje koncentracije v plazmi in zmanjšalo izpostavljenost za med 39 % in 54 %.

Porazdelitev

Melfalan se zmerno veže na plazemske proteine; poročali so o odstotku vezave med 69 % in 78 %. Dokazali so, da je, v obsegu plazemskih koncentracij doseženih pri zdravljenju s standardnimi odmerki, vezava na proteine linearna. Pri koncentracijah, opaženih pri zdravljenju z visokimi odmerki, lahko vezava 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 -kislil glikoprotein. Poleg tega so v študijah vezave melfalana odkrili obstoj ireverzibilne komponente, ki se lahko pripiše alkilacijski reakciji s proteini plazme.

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 porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in centralnem kompartmentu enaka 29,1 ± 13,6 litrov in 12,2 ± 6,5 litrov.

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

Po hipertermični (39 °C) perfuziji spodnje okončine z melfalanom v odmerku 1,75 mg/kg telesne mase pri 11 bolnikih z drugo tumorsko boleznijo (napredovali maligni melanom) sta bila povprečna volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in centralnem kompartmentu enaka 2,87 ± 0,8 litrov in 1,01 ± 0,28 litra.

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

Biotransformacija

Kemična hidroliza melfalana v monohidroksimelfalan in dihidroksimelfalan je glavna presnovna pot pri ljudeh. Ta metabolita sta neaktivna.

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

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 min. 11 % zdravila se je 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 teže, sta bili sestavljeni začetni in končni razpolovni dobi 7,7 ± 3,3 min in 108 ± 20,8 min. Po injekciji melfalana sta bila v plazmi bolnikov ugotovljena monohidroksimelfalan in dihidroksimelfalan, ki sta dosegla najvišje vrednosti pri približno 60 min in 105 min. Podobna razpolovna doba 126 ± 6 min je bila ugotovljena, ko je bil melfalan dodan serumu bolnikov *in vitro* (37 °C), kar kaže na to, da razpolovno dobo zdravila pri človeku v glavnem določa spontana degradacija in ne encimski metabolizem.

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 bili skupni začetni in končni razpolovni dobi 8,1 ± 6,6 min in 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 telesne površine) s prisilno diurezo, sta bili povprečni začetni in končni razpolovni dobi 6,5 ± 3,6 min in 41,4 ± 16,5 min. Povprečni začetni in končni razpolovni dobi 8,8 ± 6,6 min in 73,1 ± 45,9 min sta bili zabeleženi pri 28 bolnikih z različnimi malignimi obolenji, ki so prejeli odmerke med 70 mg/m² in 200 mg/m² telesne površine z 2 do 20 -minutno infuzijo. Povprečni očistek je bil 564,6 ± 159,1 ml/min.

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

Posebne populacije bolnikov

Ledvična okvara

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

Starejši

Medsebojne odvisnosti med starostjo in očistkom melfalana ali končnim razpolovnim časom izločanja melfalana niso opazili (glejte poglavje 4.2)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Melfalan je citostatik, zato mutagenost v predkliničnih študijah ni bila temeljito raziskana. Melfalan je bil mutagen *in vivo* in povzročal kromosomske aberacije. Klinični podatki o potencialni toksičnosti melfalana so opisani v poglavjih 4.4 in 4.6.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja in plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja je bil melfalan teratogen pri podganah po izpostavljenosti enkratnemu odmerku. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri ponavljajočih odmerkih je bil melfalan toksičen za matere in je povzročil kongenitalne malformacije, intrauterino smrt, zaostajanje rasti in motnje v razvoju.

Enkratni odmerek melfalana pri samcih miši je povzročil citotoksičnost in kromosomske aberacije v celicah spermijev. Pri samicah miši je bilo opaženo zmanjšanje števila mladičev na leglo. Po okrevanju je ostalo število mladičev na leglo zmanjšano, kar je bilo povezano z zmanjšanjem števila foliklov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

povidon K12
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Vehikel

natrijev citrat
propilenglikol
brezvodni etanol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Melfalan ni kompatibilen z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo dekstrozo.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, ki je pakirano (zaprto pakiranje):

2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je omejena. Raztopino je treba pripraviti neposredno pred uporabo. Rekonstituirano raztopino (5 mg/ml) je treba prenesti v infuzijsko vrečko v manj kot 30 minutah in razredčeno raztopino v celoti aplicirati v roku 1 ure po rekonstituciji. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

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 po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

viala iz brezbarvnega stekla tipa I (15 ml), zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom tipa I in aluminijško kovinsko zaporko s polipropilenskim diskom. Viala je lahko obdana z zaščitnim ovojem ali je brez njega.

Vehikel

viala iz brezbarvnega stekla tipa I (10 ml), zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom tipa I in aluminijško kovinsko zaporko s polipropilenskim diskom.

Velikost pakiranja: enkratno pakiranje, ki vsebuje 1 vialo s praškom in 1 vialo z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varnostni ukrepi

ZDRAVILO MELFALAN TEVA JE AKTIVNA CITOTOKSIČNA SPOJINA ZA UPORABO POD NADZOROM ZDRAVNIKOV, KI SO IZKUŠENI Z APLICIRANJEM TOVRSTNIH SPOJIN. Med ravnanjem in pripravo je potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic in drugih zaščitnih oblačil za preprečitev stika s kožo.

Varno ravnanje z zdravilom Melfalan Teva

Ravnanje s formulacijami zdravila Melfalan Teva naj sledi smernicam za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Priprava zdravila Melfalan Teva 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Raztopino zdravila Melfalan Teva za injiciranje/infundiranje je treba pripraviti na sobni temperaturi (približno 25 °C) z rekonstitucijo praška, sušenega z zamrzovanjem, s priloženim vehiklom.

Pomembno je, da sta tako prašek sušen z zamrzovanjem kot vehikel pred pričetkom rekonstitucije na sobni temperaturi. Segrevanje vehikla za redčenje v roki lahko pomaga pri rekonstituciji. 10 ml tega vehikla je treba dodati hitro, v eni potezi, v vialo, ki vsebuje prašek sušen z zamrzovanjem, in to nato močno stresati (približno 1 minuto), dokler ni raztopina bistra, brez vidnih delcev. Vsako vialo je treba posamično rekonstituirati na ta način. Tako pridobljena raztopina vsebuje ekvivalent 5 mg/ml melfalana.

Raztopina zdravila Melfalan Teva ima omejeno stabilnost in se mora pripraviti neposredno pred uporabo. Raztopino, ki ni uporabljena v roku 1 ure, je potrebno zavreči v skladu s standardnimi smernicami glede ravnanja in odstranjevanja citotoksičnih zdravil.

Rekonstituirana raztopina je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina brez vidnih delcev, s končno vrednostjo pH, ki znaša približno 6,5.

Če v razredčeni raztopini za infuzijo pride do vidne motnosti ali kristalizacije, je potrebno raztopino zavreči.

Rekonstituirane raztopine se ne sme hraniti v hladilniku, saj to povzroči obarjanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02490/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 10. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 11. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 12. 2022