

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melphalan Tillomed, 50 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem zawiera melfalan chlorowodoru w ilości odpowiadającej 50 mg melfalanu. Jedna fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 10 ml rozpuszczalnika.

Po rekonstytucji 1 ml zrekonstruowanego roztworu zawiera 5 mg melfalanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 53,5 mg sodu, 0,4 g etanolu i 6,2 g glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Proszek: biały lub jasnożółty liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik: klarowny, bezbarwny roztwór, wolny od cząstek stałych. pH zrekonstruowanego roztworu wynosi od 6,0 do 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

1. Melfalan, podawany dożylnie w dawce standardowej, jest wskazany do stosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego i zaawansowanego raka jajnika.
2. Melfalan, podawany dożylnie w dużej dawce jest wskazany do stosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego i nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) wieku dziecięcego - z przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych lub bez niego.
3. Melfalan, podawany za pomocą izolowanej perfuzji dotętniczej, jest wskazany do stosowania w leczeniu zlokalizowanego czerniaka złośliwego kończyn i zlokalizowanego mięsaka tkanek miękkich kończyn.

W wyżej wymienionych wskazaniach melfalan może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie melfalanem powinien nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Informacje ogólne

Melfalan przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego i izolowanej perfuzji dotętniczej. Melfalan w dawce powyżej 140 mg/m² powierzchni ciała (pc.) nie powinien być podawany bez ratującego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W przypadku podawania dożylnego zaleca się, aby melfalan był wstrzykiwany powoli do roztworu podawanego metodą szybkiej infuzji przez port do wstrzykiwań oczyszczony wacikiem. Jeśli bezpośrednie wstrzyknięcie metodą szybkiej infuzji jest nieodpowiednie, melfalan można podać w postaci rozcieńczonej w worku infuzyjnym.

Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia możliwego wynacznienia melfalanu, a w przypadkach, gdy obwodowy dostęp żylny jest niewystarczający, należy rozważyć założenie cewnika do żyły centralnej.

W przypadku podawania dużej dawki melfalanu z lub bez autologicznego przeszczepienia szpiku kostnego, zaleca się podawanie przez cewnik założony do żyły centralnej. Ze względu na zagrożenia i odpowiedni poziom leczenia wspomagającego (patrz punkt 4.4), duże dawki melfalanu powinny być podawane tylko w ośrodkach specjalistycznych, posiadających odpowiedni sprzęt i doświadczonych klinicystów.

W przypadku izolowanej perfuzji dotętniczej, należy dokładnie poznać jej metodologię na podstawie literatury.

W trakcie podawania dożylnego należy chronić pacjenta przed zewnętrznym kontaktem z roztworem melfalanu do wstrzykiwań / do infuzji (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Przez co najmniej pierwsze 5 miesięcy leczenia powinno się stosować profilaktykę przeciwzakrzepową, a w szczególności u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka powodujące zakrzepicę. Decyzję o podjęciu środków zapobiegawczych w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu starannej oceny czynników ryzyka występujących u danego pacjenta (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, leczenie musi być przerwane oraz włączone standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta w wyniku zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego oraz zakończeniu leczenia ewentualnych powikłań stwierdzonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, wówczas — w zależności od wyniku oceny stosunku korzyści i ryzyka — można wznowić podawanie melfalanu w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem bądź talidomidem i prednizonem lub deksametazonem, stosując dawkę początkową. Podczas podawania melfalanu należy kontynuować u pacjenta leczenie przeciwzakrzepowe.

Dawkowanie

Szpiczak mnogi

Dawka standardowa

Melfalan jest podawany z przerwami samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi. Różne schematy dotyczą także podawania prednizonu.

Typowy schemat dożylnego dawkowania melfalanu w monoterapii, to 0,4 mg/kg masy ciała (16 mg/m² pc.), podawanego w odpowiednich odstępach czasu (np. co 4 tygodnie) - pod warunkiem, że w okresie przerwy nastąpiła odnowa liczby krwinek krwi obwodowej.

Duża dawka

Dla schematów stosowania dużych dawek, z reguły stosuje się pojedyncze dawki dożylnie w zakresie od 100 do 200 mg/m² pc. (od około 2,5 do 5,0 mg/kg masy ciała), niemniej jednak przy podawaniu dawek większych niż 140 mg/m² pc. ratujący przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jest kluczowy .

Gruczolakorak jajnika

W monoterapii w stosowaniu dożylnym często stosuje się dawkę 1 mg/kg masy ciała (około 40 mg/m² pc.) podawaną w odstępach co 4 tygodnie.

W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytotoksycznymi stosuje się dożylnie dawki od 0,3 do 0,4 mg/kg masy ciała (od 12 do 16 mg/m² pc.) w odstępach od 4 do 6 tygodni.

Zaawansowany nerwiak zarodkowy

Dawki w zakresie od 100 do 240 mg/m² pc. (czasem równo podzielone na 3 kolejne dni) razem z ratującym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią i (lub) innymi lekami cytotoksycznymi.

Czerniak złośliwy

Hipertermiczną izolowaną perfuzję melfalanu stosuje się przy podawaniu dawek większych niż 140 mg/m² pc. jako leczenie wspomagające przy zabiegu chirurgicznym w leczeniu wczesnej postaci czerniaka złośliwego oraz jako leczenie paliatywne w leczeniu postaci zaawansowanej miejscowo . Szczegółowe dane na temat techniki perfuzji i stosowanej dawki należy pozyskać, korzystając z literatury naukowej. Zazwyczaj stosowane dawki w perfuzji kończyn górnych, wynoszą 0,6-1,0 mg/kg masy ciała, a w perfuzji kończyn dolnych 0,8-1,5 mg/kg masy ciała.

Mięsak tkanek miękkich

Melfalan w hipertermicznej, izolowanej perfuzji stosowano w leczeniu wszystkich stadiów zaawansowania zlokalizowanego miejscowo mięsaka tkanek miękkich, zwykle w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym. Szczegółowe dane na temat techniki perfuzji i stosowanej dawki należy pozyskać korzystając z literatury naukowej. Zazwyczaj stosowane dawki w perfuzji kończyn górnych wynoszą 0,6-1,0 mg/kg masy ciała, a w perfuzji kończyn dolnych 1-1,4 mg/kg masy ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Melfalan w dawce standardowej jest wskazany do stosowania u dzieci wyłącznie w rzadkich przypadkach i nie określono wytycznych na temat dawkowania.

Duże dawki melfalanu, w połączeniu z ratującym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych stosowano w leczeniu nerwiaka zarodkowego u dzieci i w takich przypadkach stosuje się zalecenia w oparciu o dawkowanie na podstawie powierzchni ciała.

Należy również zapoznać się z akapitem na temat glikolu propylenowego, zawartym w punkcie 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mimo że melfalan często stosuje się w dawce standardowej u pacjentów w podeszłym wieku, brak szczegółowych danych na temat podawania w tej podgrupie pacjentów.

Doświadczenia w stosowaniu dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Dlatego przed zastosowaniem dużych dawek melfalanu u pacjentów w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę zapewnienie odpowiedniego stopnia sprawności funkcjonowania narządów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens melfalanu jest zmienny i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być zmniejszony..

Obecnie dostępne dane farmakokinetyczne nie uzasadniają bezwzględnie zmniejszenia dawki w czasie podawania melfalanu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, jednak początkowo

stosowanie zmniejszonej dawki, do czasu określenia tolerancji może być uzasadnione. W przypadku dożylnego stosowania melfalanu w dawce standardowej (8–40 mg/m² pc.), zaleca się zmniejszenie dawki początkowej o 50% i ustalanie kolejnych dawek w zależności od stopnia supresji hematologicznej.

W przypadkach dużych dawek melfalanu podawanych dożylnie (od 100 do 240 mg/m² pc.), konieczność zmniejszenia dawki zależy od stopnia zaburzeń czynności nerek i od tego, czy podaje się ponownie infuzję krwiotwórczych komórek macierzystych oraz od potrzeb terapeutycznych. Zwykle wskazówką w podawaniu dużych dawek melfalanu, przy zaniechaniu ratującego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min), jest zmniejszenie dawki o 50%.

Wysokie dawki melfalanu, stosowane z ratującym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, stosowano z powodzeniem nawet u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Informacje szczegółowe należy pozyskać z odpowiedniej literatury specjalistycznej na ten temat.

Należy również zapoznać się z akapitem na temat glikolu propylenowego, zawartym w punkcie 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy również zapoznać się z akapitem na temat glikolu propylenowego, zawartym w punkcie 4.4.

Sposób podawania

Wstrzyknięcie/infuzja

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i, jeśli dotyczy, rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po rekonstytucji produkt leczniczy powinien być klarownym roztworem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Melfalan jest lekiem cytotoksycznym, zaliczanym do ogólnej klasy środków alkilujących. Powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby nowotworowej tego typu lekami. Jak w przypadku każdej chemioterapii wysokodawkowej, należy podjąć specjalne środki ostrożności w celu zapobieżenia zespołowi lizy guza u pacjenta.

Szczepienie pacjentów ze zmniejszoną odpornością szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje może wywołać u nich infekcję. Dlatego szczepienia tymi szczepionkami nie są zalecane.

Należy chronić oczy, skórę i błony śluzowe pacjentów przed kontaktem z roztworem melfalanu do wstrzykiwań / do infuzji lub zrekonstruowanym roztworem.

Melfalan może powodować mielosupresję, w związku z czym niezbędne jest częste wykonywanie badań krwi w czasie leczenia, i dalsze jego stosowanie w razie potrzeby należy opóźnić lub zmodyfikować dawkę.

W przypadku wynaczynienia melfalan może powodować miejscowe uszkodzenie tkanki, w związku z czym nie należy go podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu do żyły obwodowej.

U pacjentów otrzymujących duże dawki melfalanu należy uwzględnić profilaktyczne podanie leków przeciwwzakaźnych i w razie potrzeby podawanie produktów krwiopodobnych. Przed zastosowaniem dużych dawek melfalanu należy wziąć pod uwagę aktualny stopień sprawności oraz funkcjonowania narządów pacjenta.

Melfalan należy stosować ostrożnie u pacjentów poddanych ostatnio radioterapii lub chemioterapii, gdyż może u nich wystąpić nasilony toksyczny wpływ na szpik kostny.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, jeśli którykolwiek z dwójki partnerów otrzymuje melfalan, należy zastosować u nich odpowiednie środki antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez okres do trzech miesięcy od jego zakończenia. W przypadku raka jajnika zaleca się niehormonalne metody antykoncepcji.

Monitorowanie

Ze względu na to, że melfalan jest silnym środkiem mielosupresyjnym, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie morfologii krwi, aby uniknąć możliwego wystąpienia nadmiernej mielosupresji i ryzyka nieodwracalnej aplazji szpiku kostnego. Liczba krwinek może zmniejszać się jeszcze po zaprzestaniu leczenia, dlatego po wystąpieniu pierwszych objawów nadmiernego zmniejszenia się liczby leukocytów lub płytek krwi leczenie należy okresowo przerwać.

Występowanie biegunki, wymiotów i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej jest objawem toksyczności wymagającym zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących duże dawki melfalanu w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego. Wydaje się, że uprzednie leczenie cyklofosfamidem zmniejsza stopień uszkodzenia żołądka i jelit, wywoływane dużymi dawkami melfalanu; szczegółowe informacje należy pozyskać z piśmiennictwa naukowego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których może również wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego spowodowane mocznicą, klirens melfalanu może być zmniejszony. Z tego powodu może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). Pacjenci ze zwiększonym stężeniem mocznika we krwi, patrz punkt 4.8. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych/przedmiotowych przedawkowania.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych melfalanem w skojarzeniu z lenalidomidem i prednizonem bądź talidomidem i prednizonem lub deksametazonem, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka powstania zakrzepicy, należy szczególnie rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Mutagenność

Melfalan jest związkiem mutagennym dla zwierząt, w tym u pacjentów otrzymujących ten lek obserwowano występowanie aberracji chromosomowych.

Rakotwórczość

Istnieją doniesienia, że melfalan może wywoływać białaczkę. Można znaleźć dane o wystąpieniu ostrej białaczki po leczeniu melfalanem pacjentów z amyloidozą, czerniakiem złośliwym, szpiczakiem mnogim, makroglobulinemią, zespołem zimnych aglutynin oraz rakiem jajnika.

Porównawcze badanie grupy pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących leki alkilujące, z grupą, która ich nie otrzymywała, wykazało, że stosowanie leków alkilujących, w tym melfalanu, znamienne zwiększa częstość występowania ostrej białaczki.

Przed zastosowaniem melfalanu należy rozważyć ryzyko wywołania białaczki w kontekście do potencjalnych korzyści z leczenia.

Etanol

Produkt leczniczy zawiera 5% etanolu (alkoholu), tzn. 0,4 g na fiolkę .

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Należy wziąć to pod uwagę u kobiet ciężarnych, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy, który może powodować objawy, jak po spożyciu alkoholu.

W przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, wymagane jest monitorowanie pacjenta.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dla dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może wywołać działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 53,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Siedem fiolek to najmniejsza liczba fiolek, dla której osiągnięty jest próg 17 mmol (391 mg) sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów ze zmniejszoną odpornością nie jest zalecane szczepienie szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4)

Kwas nalidyksowy stosowany razem z dużymi dożylnymi dawkami melfalanu u dzieci prowadził do zgonu z powodu krwotocznego zapalenia jelit. Melfalanu nie należy stosować w leczeniu skojarzonym z kwasem nalidyksowym.

W populacji dzieci i młodzieży, w której zastosowano leczenie skojarzone, obejmujące busulfan i melfalan odnotowano, że podanie melfalanu przed upływem 24 godzin od doustnego podania ostatniej dawki busulfanu może wywołać reakcje toksyczne.

Opisywano zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali dożylnie melfalan, po którym następnie otrzymywali cyklosporynę w celu, aby zapobiec chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD).

Etanol: patrz akapit na temat etanolu, zawarty powyżej w punkcie 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, pacjenci płci męskiej i żeńskiej leczeni melfalanem, powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i przez okres do trzech miesięcy od zakończeniu leczenia. W przypadku raka jajnika należy unikać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Ciąża

Nie ma lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania melfalanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u człowieka jest nieznanne, jednak z powodu właściwości mutagennych i podobieństwa strukturalnego melfalanu do znanych związków teratogennych, można przypuszczać, że ma on wpływ na występowanie wad wrodzonych u potomstwa leczonych nim pacjentów płci żeńskiej i męskiej.

Melfalanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania melfalanu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy melfalan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości mutagenne melfalan jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3)

Płodność

Melfalan powoduje zahamowanie czynności jajników u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, co skutkuje brakiem miesiączki u znacznej liczby pacjentek.

Badania na zwierzętach wykazały, że melfalan może wywierać niepożądany wpływ na spermatogenezę (patrz punkt 5.3). Dlatego możliwe jest, że melfalan może powodować niekorzystne tymczasowe lub trwałe działanie na płodność u mężczyzn. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni melfalanem nie płodzili dzieci w trakcie trwania leczenia oraz do 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest zasięgnięcie porady dotyczącej przechowania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leczenia melfalanem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Na podstawie profilu farmakologicznego, nie należy spodziewać się takiego działania. Zaleca się, aby doradzając pacjentom leczonym na nowotwór złośliwy, wziąć pod uwagę ogólny stan ich zdrowia.

4.8 Działania niepożądane

Brak najnowszej dokumentacji klinicznej dotyczącej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana do ustalenia częstości występowania działań niepożądanych. Działania niepożądane różnią się, w zależności od wskazania do stosowania i otrzymanej dawki leku oraz stosowania leczenia skojarzonego.

W celu klasyfikacji częstości występowania zastosowano następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (nie może określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	wtórna ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do leukopenii, małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości
	Rzadko	niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje alergiczne ¹ (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc i zwłóknienie płuc (w tym przypadki prowadzące do zgonu).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, biegunka i wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej w przypadku stosowania dużych dawek.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej w przypadku stosowania standardowych dawek leku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zaburzenia wątroby począwszy od nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby do objawów klinicznych, takich jak zapalenie wątroby i żółtaczkę; choroba zarostowa żył po leczeniu dużymi dawkami
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie w przypadku stosowania dużych dawek
	Często	łysienie w przypadku stosowania standardowych dawek leku
	Rzadko	wysypka grudkowo-plamiste i świąd (patrz „Zaburzenia układu immunologicznego”).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	zanik mięśni, zwłóknienie mięśni, ból mięśni, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi
	Często	zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych
	Nieznana	martwica mięśni, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zwiększone stężenie mocznika we krwi ³
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	azoospermia i brak miesiączki (amenorrhoea)
Zaburzenia naczyniowe ⁴	Nieznana	zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	subiektywne i przemijające odczuwanie gorąca i (lub) mrowienie

¹Reakcje nadwrażliwości na melfalan, takie jak pokrzywka, obrzęk, wysypki skórne i wstrząs anafilaktyczny były zgłaszane niezbyt często, szczególnie po podaniu dożylnym, na początku lub podczas trwania terapii. Rzadko notowano też przypadki zatrzymania akcji serca związane z tymi zdarzeniami.

²Wyłącznie w przypadku infuzji melfalanu po podaniu izolowanej perfuzji do kończyny.

³We wczesnych etapach leczenia melfalanem u pacjentów chorych na szpiczaka z współwystępującym uszkodzeniem nerek stwierdzano znaczne i przemijające, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.

⁴Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem melfalanu w terapii skojarzonej z talidomidem i prednizonem lub deksametazonem i w mniejszym stopniu z łącznym stosowaniem melfalanu z lenalidomidem i prednizonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks:+48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty oraz biegunka są najczęściej występującymi objawami ostrego przedawkowania doustnego. Bezpośrednim skutkiem ostrego przedawkowania doustnego są biegunka i wymioty. W następstwie przedawkowania może dojść również do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i jelit, czasem zgłaszano biegunkę krwotoczną. Głównym skutkiem działania toksycznego jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości i niedokrwistości.

Leczenie

Należy zastosować leczenie ogólnie wzmacniające, w razie konieczności - z przetoczeniem krwi lub płytek krwi. Należy rozważyć hospitalizację, podawanie profilaktyki antybiotykowej oraz zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy ściśle monitorować morfologię krwi przez co najmniej cztery tygodnie od przedawkowania, aż do chwili powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe. Środki alkilujące. Analogi iperytów azotowych; kod ATC: L01AA03

Mechanizm działania

Melfalan jest dwufunkcyjnym środkiem alkilującym. Tworzenie karboniowych związków pośrednich z każdej z dwóch grup bis-2-chloroetylowych umożliwia alkilację poprzez wiązanie kowalencyjne z cząsteczką guaniny w DNA w pozycji 7 azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i zapobiega podziałom komórkowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie melfalanu po podaniu doustnym jest bardzo zmienne, zarówno pod względem czasu pojawienia się leku w osoczu, jak i pod względem maksymalnego stężenia osiągniętego w osoczu.

W badaniach biodostępności bezwzględnej średnia biodostępność bezwzględna melfalanu mieściła się w zakresie od 56 do 85%.

W celu uniknięcia zmiennemu wchłanianiu w czasie leczenia mieloablacyjnego, można stosować podanie dożylnie.

Dystrybucja

Melfalan w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza gdzie obserwowano wiązanie w przedziale od 69% do 78%. Istnieją dowody na to, że liniowe wiązanie z białkami osocza osiągnane jest zwykle w leczeniu dawką standardową, ale wiązanie to staje się zależne od stężenia, co obserwowano w przypadku leczenia dużymi dawkami. Głównym białkiem wiążącym jest albumina surowicy, odpowiadająca za około 55 do 60% wiązania, natomiast 20% wiąże się z α 1-kwaśną glikoproteiną. Ponadto badania dotyczące wiązania melfalanu z białkami osocza wykazały występowanie nieodwracalnego komponentu, któremu przypisuje się właściwość alkilacji białek osocza.

Po zastosowaniu dwuminutowej infuzji dawek w zakresie od 5 do 23 mg/m² powierzchni ciała (od około 0,1 do 0,6 mg/kg masy ciała) 10 pacjentom z rakiem jajnika lub szpiczakiem mnogim, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym i w przedziale środkowym wynosiła odpowiednio 29,1 ± 13,6 litra oraz 12,2 ± 6,5 litra.

U 28 pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, którym podawano dawki w zakresie od 70 do 200 mg/m² powierzchni ciała w 2- do 20-minutowej infuzji, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym i w przedziale środkowym wynosiła odpowiednio 40,2 ± 18,3 litra oraz 18,2 ± 11,7 litra.

Po hipertermicznej (39°C) perfuzji kończyny dolnej z zastosowaniem dawki 1,75 mg/kg masy ciała u 11 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem złośliwym, obserwowano średnią objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym i w przedziale środkowym, wynoszącą odpowiednio 2,87 ± 0,8 litra oraz 1,01 ± 0,28 litra.

Melfalan w ograniczonym stopniu przenika przez barierę krew-mózg. W próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego, ocenianego przez różnych badaczy, nie stwierdzono leku w wykrywalnym stężeniu. W jednym badaniu dotyczącym stosowania dużych dawek u dzieci obserwowano niewielkie stężenia (~10% wartości stwierdzanych w osoczu).

Metabolizm

Dane z badań *in vivo* i *in vitro* sugerują, że głównym wyznacznikiem okresu półtrwania leku u ludzi jest jego spontaniczna degradacja, a nie metabolizm enzymatyczny.

W osoczu wykryto metabolity monohydroksymelfalan i dihydroksymelfalan, a ich maksymalne stężenie jest osiągane odpowiednio po 60 minutach i 105 minutach.

Eliminacja

U 13 pacjentów otrzymujących melfalan doustnie w dawce 0,6 mg/kg masy ciała, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosił 90±57 min, a w ciągu 24 godzin stwierdzano występowanie w moczu 11% podanej dawki leku.

U 8 pacjentów, którym podano pojedynczą dawkę w bolusie, w zakresie od 0,5 do 0,6 mg/m² masy ciała, złożony punkt końcowy obejmujący okres półtrwania w fazie początkowej i końcowej wynosił odpowiednio 7,7 ± 3,3 min oraz 108 ± 20,8 min. Po podaniu dwuminutowej infuzji dawek 10 pacjentom z rakiem jajnika lub szpiczakiem mnogim w zakresach od 5 do 23 mg/m² powierzchni ciała (od około 0,1 do 0,6 mg/kg masy ciała), złożony początkowy i końcowy okres półtrwania wynosił odpowiednio 8,1 ± 6,6 min oraz 76,9 ± 40,7 min.

U 15 dzieci i 11 dorosłych, którym podawano dożylnie duże dawki melfalanu (140 mg/m² powierzchni ciała) z forsowaną diurezą, średni początkowy i końcowy okres półtrwania wynosił odpowiednio 6,5 ± 3,6 min oraz 41,4 ± 16,5 min. U 28 pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi, którym podawano dawki w zakresie od 70 do 200 mg/m² powierzchni ciała w 2- do 20-minutowej infuzji, obserwowane średni początkowy i końcowy okres półtrwania wynoszący odpowiednio 8,8 ± 6,6 min oraz 73,1 ± 45,9 min. Średni klirens wynosił 581,5 ± 182,9 ml/min.

Po hipertermicznej (39°C) perfuzji do kończyny dolnej u 11 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem złośliwym, u których zastosowano dawkę 1,75 mg/kg masy ciała, odnotowano średni początkowy i końcowy okres półtrwania wynoszący 3,6 ± 1,5 min oraz 46,5 ± 17,2 min. Ustalono, że średni klirens wynosił 55,0 ± 9,4 ml/min.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Klirens melfalanu może być zmniejszony w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4)

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zależności między wiekiem a klirensiem melfalanu ani końcowym okresem półtrwania melfalanu w fazie eliminacji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Melfalan jest środkiem cytostatycznym i z tego względu w badaniach nieklinicznych nie badano dokładnie jego mutagenności. Melfalan wykazywał działanie mutagenne w warunkach *in vivo*, prowadząc do aberracji chromosomowych. Informacje kliniczne dotyczące możliwego działania toksycznego melfalanu znajdują się w punktach 4.4 i 4.6.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i płodność

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję po podaniu pojedynczej dawki u szczurów melfalan wykazywał działanie teratogenne. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem dawek wielokrotnych, melfalan wykazywał działanie toksyczne na matkę i powodował wrodzone wady rozwojowe, śmierć wewnątrzmaciczną, spowolnienie wzrostu i zaburzenia rozwoju.

Podanie pojedynczej dawki melfalanu samcom myszy wywoływało działanie cytotoksyczne i aberracje chromosomowe komórek nasienia. U samic myszy obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie. Po wyzdrowieniu liczba młodych w miocie również malała wraz z upływem czasu, co było związane ze zmniejszoną liczbą pęcherzyków w jajnikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Powidon K12

Kwas solny rozcieńczony (do korekty pH)

Rozpuszczalnik

Sodu cytrynian

Glikol propylenowy

Etanol 96%

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Melfalan nie wykazuje zgodności z roztworami do infuzji zawierającymi dekstrozę i zalecane jest stosowanie WYŁĄCZNIE chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem i z rozpuszczalnikiem: 2 lata

Zrekonstruowany roztwór: Po rekonstrukcji produkt należy zużyć natychmiast. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć. Melfalan ma ograniczony okres ważności i wraz ze wzrostem temperatury jego proces rozkładu ulega szybkiemu przyspieszeniu.

Zrekonstruowany, a następnie rozcieńczony roztwór do sporządzania roztworu do infuzji: Maksymalny czas od rozpoczęcia rekonstrukcji do zakończenia infuzji nie powinien być dłuższy niż 1,5 godziny w temperaturze pokojowej (około 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiołka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytym fluorowanym polimerem, z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off” z polipropylenową nakładką w kolorze pomarańczowym. Fiołki mogą lecz nie muszą, być opatrzone etykietą termokurczliwą.

Wielkości opakowania: 1 fiołka zawierająca 50 mg melfalanu.

Rozpuszczalnik: fiołka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluorowanym polimerem, z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”) z polipropylenową nakładką w kolorze pomarańczowym.

Wielkości opakowania: 1 fiołka zawierająca 10 ml.

Każde opakowanie zawiera 1 fiołkę z proszkiem i 1 fiołkę z rozpuszczalnikiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać zasad prawidłowego postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi i ich usuwania:

- Pracownicy powinni być poinstruowani w zakresie technik rekonstytucji produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- W trakcie rekonstytucji preparatu personel powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne obejmujące maskę na twarz, okulary ochronne i rękawice.
- Wszelkie materiały stosowane do podawania produktu lub czyszczenia, w tym rękawice, należy usunąć do pojemników na odpady na skażone materiały przeznaczone do spalania w wysokiej temperaturze. Płynne resztki można usunąć za pomocą dużej ilości wody.

W razie przypadkowego kontaktu melfalanu z oczami należy natychmiast przemyć je roztworem soli fizjologicznej do przemywania oczu lub dużą ilością wody i natychmiast skonsultować się z lekarzem. W razie kontaktu ze skórą miejsca te należy natychmiast umyć dużą ilością zimnej wody z mydłem i natychmiast skonsultować się z lekarzem. Rozlany roztwór należy natychmiast wytrzeć wilgotnym ręcznikiem papierowym, który należy następnie usunąć w bezpieczny sposób. Zanieczyszczone powierzchnie należy zmyć dużą ilością wody.

Rekonstytucja

Melfalan należy przygotowywać w temperaturze pokojowej (około 25°C) poprzez rekonstytucję proszku z dostarczonym rozpuszczalnikiem.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem rekonstytucji zarówno proszek, jak i dostarczony rozpuszczalnik miały temperaturę pokojową (około 25°C).

Należy jednorazowo i szybko dodać 10 ml rozpuszczalnika do fiołki zawierającej proszek za pomocą sterylnej igły i strzykawki. W celu przekłucia korka fiołki, dokonując rekonstytucji, należy użyć igły o rozmiarze 21 lub większą. W celu sprawnego i skutecznego wprowadzenia igły należy ją wkuć prostopadłe do korka, nie za szybko ani zbyt gwałtownie i bez obracania nią. Bezpośrednio po tym należy energicznie potrząsać fiołką (przez około 5 minut) do uzyskania klarownego roztworu, bez widocznych w nim cząstek stałych. W celu prawidłowego rozpuszczenia proszku ważne jest, aby szybko dodać rozpuszczalnik, a następnie natychmiast energicznie potrząsać fiołką.

Wstrząsanie preparatem prowadzi do powstania znacznej ilości bardzo małych pęcherzyków powietrza. Pęcherzyki te mogą utrzymywać się przez 2 do 3 minut, ponieważ powstały roztwór jest dość lepki. Może to utrudniać ocenę przejrzystości roztworu.

Każdą fiolkę należy zrekonstruować oddzielnie w ten sam sposób. Powstały roztwór zawiera równowagę 5 mg melfalanu bezwodnego na 1 ml. Nieprzestrzeganie wyżej wymienionych kroków może skutkować niecałkowitym rozcieńczeniem melfalanu.

Roztwór melfalanu ma ograniczoną stabilność i należy go przygotować bezpośrednio przed użyciem.

Zrekonstruowanego roztworu nie należy przechowywać w lodówce, ponieważ spowoduje to wytrącanie się osadu.

Mieszanka

Należy przenieść 10 ml wyżej wspomnianego zrekonstruowanego roztworu o stężeniu 5 mg/ml melfalanu bezwodnego do worka infuzyjnego zawierającego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy dokładnie wymieszać ten rozcieńczony roztwór, aby uzyskać nominalne stężenie 0,45 mg/ml melfalanu bezwodnego.

W przypadku dalszego rozcieńczenia roztworu do infuzji, melfalan wykazuje zmniejszoną stabilność i wraz ze wzrostem temperatury proces rozkładu szybko ulega przyspieszeniu. **W przypadku podawania melfalanu w infuzji w temperaturze pokojowej wynoszącej około 25°C, maksymalny czas od przygotowania roztworu do zakończenia infuzji nie powinien być dłuższy niż 1,5 godziny.**

Melfalan nie wykazuje zgodności z roztworami do infuzji zawierającymi dekstrozę i zalecane jest stosowanie wyłącznie 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

W przypadku pojawienia się w zrekonstruowanym lub rozcieńczonym roztworze jakiegokolwiek widocznego zmętnienia lub kryształków, preparat ten należy usunąć.

Usuwanie

Jakikolwiek niewykorzystany roztwór po 1,5 godziny należy usunąć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi i ich usuwania:

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37, Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25286

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-04-17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO