

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Melfalan Pliva 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg melfalana (u obliku melfalanklorida).

Nakon rekonstitucije 1 ml otopine sadrži 5 mg melfalana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica s otapalom sadrži 53,5 mg natrija, 402 mg bezvodnog etanola i 6,220 g propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak: Bijeli ili gotovo bijeli liofilizirani prašak.

Otapalo: Bistra i bezbojna otopina.

pH vrijednost rekonstituirane otopine je približno 6,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melfalan Pliva, primjenjen putem regionalne arterijske perfuzije, namjenjen je za liječenje:

- lokaliziranih malignih melanoma ekstremiteta;
- lokaliziranih sarkoma mekih tkiva ekstremiteta.

Melfalan Pliva, u uobičajenoj intravenskoj dozi, primjenjuje se za liječenje:

- multiplog mijeloma: ili kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima;
- uznapređovalog raka jajnika kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Melfalan Pliva primjenjuje se u visokoj intravenskoj dozi za liječenje:

- multiplog mijeloma (vidjeti dio 5.1);
- uznapređovalog neuroblastoma u djece (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Općenito

Budući da melfalan može ozbiljno inhibirati koštanu srž, potrebno je provoditi česte provjere krvne slike tijekom liječenja (određivanje hemoglobina, broja leukocita i broja trombocita), a dozu treba odgoditi ili smanjiti ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolijske komplikacije

Profilaksa tromboze mora se primjenjivati tijekom najmanje prvih 5 mjeseci liječenja, posebice u bolesnika u kojih postoji veći rizik od tromboze. Odluku o poduzimanju antitrombotskih profilaktičkih

mjera potrebno je donijeti nakon temeljite procjene osnovnih rizika za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika pojave tromboembolijske komplikacije, liječenje se mora zaustaviti i mora se započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Čim se bolesnik stabilizira antikoagulantnom terapijom, a komplikacije izazvane tromboembolijskim incidentom budu pod kontrolom, može se primijeniti melfalan u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, ili se primjena talidomida i prednizona ili deksametazona može nastaviti u izvornoj dozi ovisno o procjeni omjera koristi i rizika. Bolesnik mora nastaviti s antikoagulantnom terapijom tijekom liječenja melfalanom.

Doziranje

Parenteralna primjena

Melfalan Pliva je namjenjen isključivo za intravensku primjenu i regionalnu arterijsku perfuziju. Melfalan Pliva se ne smije davati u dozama većim od 140 mg/m² ukoliko se ne radi očuvanje hematopoetskih matičnih stanica.

Za rekonstituciju i moguće razrjeđivanje vidjeti dio 6.6.

Multipli mijelom

Melfalan Pliva se primjenjuje intermitentno kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima s režimom doziranja od 8-30 mg/m² površine tijela primjenjeno u intervalima od dva do šest tjedana. Primjena prednizona je također uključena u veliki broj režima liječenja. Za više detalja, molimo pogledati literaturu.

Kada se koristi kao monoterapija, uobičajena intravenska doza Melfalana Pliva je 0,4 mg/kg tjelesne težine (16 mg/m² površine tijela) uz ponavljanje u odgovarajućim intervalima (npr. jednom svaka 4 tjedna), pod uvjetom da je za vrijeme tog perioda došlo do obnavljanja broja stanica periferne krvi.

Kod terapija visokim dozama obično se koriste pojedinačne intravenske doze između 100 i 200 mg/m² površine tijela (približno 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine), međutim, neophodno je očuvanje hematopoetskih matičnih stanica kod doza iznad 140 mg/m² površine tijela. Također se preporučuje hidratacija i namjerno izazivanje diureze.

U slučaju oštećenja bubrega, dozu treba smanjiti za 50% (vidjeti pod oštećenje funkcije bubrega).

S obzirom na tešku mijelosupresiju uzrokovanu visokom dozom injekcije melfalana, ovo liječenje smiju provoditi samo iskusni stručnjaci, u odgovarajuće opremljenim ustanovama (vidjeti dio 4.4.).

Adenokarcinom jajnika

Kada se koristi intravenski kao monoterapija, često se daje doza od 1 mg/kg tjelesne težine (približno 40 mg/m² površine tijela) svaka 4 tjedna.

Kada se daje u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima, koriste se intravenske doze od 0,3 do 0,4 mg/kg tjelesne težine (12 do 16 mg/m² površine tijela) svakih 4 do 6 tjedana.

Maligni melanom

Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom se koristi kao adjuvantna terapija pri kirurškoj intervenciji kod ranog malignog melanoma i kao palijativni način liječenja uznapredovale, ali lokalizirane bolesti.

Nužno je pregledati znanstvenu literaturu radi detalja o tehnici perfuzije i doziranju.

Uobičajen raspon doze za perfuziju gornjih ekstremiteta je 0,6 - 1,0 mg/kg tjelesne težine, a za perfuziju donjih ekstremiteta 0,8 - 1,5 mg/kg tjelesne težine.

Sarkom mekog tkiva

Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom se koristi u zbrinjavanju svih stadija lokaliziranog sarkoma mekog tkiva, obično u kombinaciji s kirurškom intervencijom.

Uobičajeni raspon doze kod perfuzije gornjih ekstremiteta je 0,6 - 1,0 mg/kg tjelesne težine, a kod donjih ekstremiteta 1 - 1,4 mg/kg tjelesne težine.

Melfalan Pliva za otopinu za infuziju također se daje s daktinomycinom. Za režime doziranja, pogledajte literaturu.

Pedijatrijska populacija

Iskustva primjene kod djece su ograničena. Kod djece je melfalan rijetko indiciran u uobičajenoj dozi i nije moguće navesti upute zadoziranje.

Uznapredovali neuroblastom u dječjoj dobi

Doze između 100 i 240 mg/m² površine tijela (ponekad podijeljene u jednake doze tijekom 3 uzastopna dana) uz očuvanje hematopoetskih matičnih stanica koriste se ili kao monoterapija ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Stariji bolesnici

Iako se melfalan često primjenjuje u bolesnika starije životne dobi u uobičajenim dozama, nema posebnih informacija o primjeni lijeka u ovoj podskupini bolesnika.

Iskustvo u davanju visokih doza melfalana bolesnicima starije životne dobi je ograničeno. Zato se prije primjene visokih doza Melfalana Pliva u bolesnika starije životne dobi mora pažljivo razmisliti kako bi se osiguralo adekvatno funkcionalno stanje i funkcioniranje organa.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens melfalana, iako promjenjiv, može biti smanjen kod oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Kada se Melfalan Pliva koristi intravenski u uobičajenoj dozi (8-40 mg/m² površine tijela) preporučuje se početnu dozu smanjiti za 50% u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, a sljedeće doze se određuju ovisno o stupnju hematološke supresije.

Kod visokih intravenskih doza melfalana (100 do 240 mg/m² površine tijela), potreba za smanjivanjem doze ovisi o stupnju oštećenja funkcije bubrega, o tome jesu li hematopoetske matične stanice vraćene i o terapijskim potrebama. Melfalan Pliva se ne smije davati u dozama većim od 140 mg/m² bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica.

Kao smjernica kod liječenja visokim dozama melfalana bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (gdje je klirens kreatinina 30 do 50 mL/min) uobičajeno je smanjenje doze za 50%. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smiju se primjenjivati visoke doze melfalana (veće od 140 mg/m²) bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica.

Visoke doze melfalana uz očuvanje hematopoetskih matičnih stanica se uspješno koriste čak i u bolesnika na dijalizi s terminalnom bubrežnom insuficijencijom (eng. „*End-stage Renal Disease*“; ESRD). Za detaljnije informacije se mora provjeriti relevantnu stručnu literaturu.

Bolesnike sa smanjenom bubrežnom funkcijom treba pomno nadzirati jer oni također mogu imati depresiju koštane srži zbog uremije. Tada može biti potrebno smanjenje doze.

Prolazno značajno povećanje ureje u krvi primijećeno je u bolesnika s mijelomom s oštećenjem bubrega na početku liječenja melfalanom.

Način primjene

Potreban je oprez pri primjeni Melfalan Pliva otopine za infuziju kako bi se spriječila moguća ekstravaskularna primjena jer to može uzrokovati lokalno oštećenje tkiva (vidjeti dio 4.4). Iz tog razloga lijek se ne smije ubrizgavati izravno u perifernu žilu.

Kod intravenske primjene se preporučuje polagano ubrizgavanje otopine Melfalana Pliva u brzu infuziju kroz sterilni ulaz za injekciju.

Ukoliko direktno ubrizgavanje u brzu infuziju nije prikladno, otopina Melfalana Pliva se može primjeniti razrijeđena u vrećicu s infuzijom.

U slučaju neadekvatnog venskog pristupa na periferiji, treba razmotriti korištenje centralne venske linije (vidjeti također dio 4.4).

Melfalan Pliva nije kompatibilan s otopinama infuzije koji sadrže dekstrozu i preporučuje se upotreba isključivo intravenske infuzije s 0,9% tnom otopinom natrij klorida. Upute o razrjeđivanju prije primjene vidjeti u dijelu 6.6.

Kada se dodatno razrijedi u otopini infuzije, Melfalanu Pliva se smanjuje stabilnost, a s povećanjem temperature ubrzava se brzina razgradnje. Kada se Melfalan Pliva primjenjuje putem infuzije na sobnoj temperaturi od približno 25°C, ukupno vrijeme od pripreme otopine injekcije do završetka infuzije ne bi smjelo biti duže od 1,5 sati.

Ukoliko se u rekonstituiranim ili razrijeđenim otopinama pojavi vidljivo zamućenje ili kristalizacija, takva otopina se mora baciti.

Mora se postupati pažljivo kako bi se izbjegla eventualna ekstravazacija Melfalana Pliva, a u slučaju lošeg pristupa perifernim venama, mora se uzeti u obzir primjena centralnog venskog katetera.

Ukoliko se primjenjuje visoke doze Melfalana Pliva sa ili bez autologne transplantacije koštane srži, preporučuje se primjena putem centralnog venskog katetera.

Kod regionalne arterijske perfuzije mora se proučiti literaturu za upute o detaljnom načinu primjene.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Melfalan Pliva je citotoksični lijek koji spada u opću skupinu alkilirajućih lijekova. Smiju ga propisivati isključivo liječnici koji imaju iskustvo u zbrinjavanju malignih bolesti s takvim lijekovima te se treba koristiti samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni takvih tvari u liječenju malignih bolesti. Kao i kod svake kemoterapije visokim dozama, moraju se poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao sindrom tumorske lize.

Imunizacija sa živim cjepivom može potencijalno dovesti do infekcije u imunokompromitiranih bolesnika. Stoga se ne preporučuje imunizacija živim cjepivima.

Sigurno rukovanje Melfalanom Pliva

Za korištenje Melfalana Pliva moraju se slijediti smjernice za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Parenteralna primjena

Oči, kožu i sluznice bolesnika treba zaštititi od kontakta s Melfalan Pliva otopinom za infuziju ili njezinim razrjeđenjima; međutim, bolesnik ne treba biti pretjerano uznemiren poduzetim mjerama.

Bolesnikovo tijelo, odjeću i posteljinu treba zaštititi slojem upijajućeg materijala.

Potreban je oprez pri primjeni Melfalan Pliva otopine za infuziju kako bi se spriječila moguća ekstravaskularna primjena jer to može uzrokovati lokalno oštećenje tkiva (vidjeti dio 4.2). Preporuča

se primjena otopine za injekciju melfalana sporom injekcijom u brzu i.v. infuziju kroz čisti otvor za injekciju ili kroz središnju vensku liniju.

Parenteralna primjena visokih doza lijeka Melfalan Pliva

S obzirom na moguće rizike koji zahtijevaju određenu razinu potporne njege, primjenjivanje visokih doza melfalana mora biti ograničeno na specijalizirane ustanove koje imaju odgovarajuću opremu i smiju ga provoditi samo iskusni zdravstveni radnici.

Prije primjene visokih doza Melfalan Pliva otopine za infuziju, treba se uvjeriti da je bolesnik dovoljno dobrog zdravlja i stanja organa.

U bolesnika koji primaju visoke doze melfalana mora se uzeti u obzir profilaktička primjena antiinfektivnih lijekova i u slučaju potrebe primjena derivata krvi.

Praćenje

Melfalan Pliva se mora oprezno koristiti u bolesnika koji su nedavno liječeni radioterapijom ili kemoterapijom u pogledu povećane toksičnosti koštane srži.

Budući da je melfalan potentan mijelosupresivni lijek, bitno je posvetiti posebnu pažnju praćenju krvne slike kako bi se izbjegla eventualna prekomjerna mijelosupresija i rizik od ireverzibilne aplazije koštane srži. Ukoliko je potrebno, doziranje treba odgoditi ili prilagoditi (vidjeti dio 4.2).

Krvna slika može se nastaviti pogoršavati nakon prestanka liječenja, tako da kod prvih znakova abnormalno velikog pada broja leukocita ili trombocita se mora privremeno prekinuti s liječenjem.

Incidencija proljeva, povraćanja i stomatitisa predstavlja toksičnost koja ograničava doziranje u bolesnika koji primaju visoku intravensku dozu melfalana udruženu s terapijom očuvanja hematopoetskih matičnih stanica. Prethodno liječenje ciklofosamidom čini se da smanjuje težinu gastrointestinalnog oštećenja uzrokovanog visokom dozom melfalana (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens melfalana može biti smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, koji mogu imati i uremijsku supresiju koštane srži. Zato može biti potrebno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2) te je takve bolesnike potrebno pažljivo nadzirati.

Privremeni značajni porast razine ureje u krvi primijećen je u ranim stadijima terapije melfalanom u bolesnika s mijelomom i oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.8.).

Djeca i adolescenti

Iskustva s primjenom kod djece su ograničena. Nema preporuke o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Mutagenost

Melfalan na životinje djeluje mutageno, a primijećene su promjene na kromosomima u bolesnika koji su liječeni ovim lijekom.

Karcinogenost (drugi primarni zloćudni tumor)

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindrom (MDS)

Prijavljeno je leukemogeno djelovanje melfalana, što je slučaj i s drugim alkilirajućim lijekovima, osobito kod starijih bolesnika nakon produljenog kombiniranog liječenja i radioterapije. Prijavljeni su slučajevi akutne leukemije nakon liječenja melfalanom bolesti kao što su amiloidoza, maligni melanom, multipli mijelom, makroglobulinemija, bolest hladnih aglutinina i rak jajnika.

Usporedno ispitivanje bolesnica s rakom jajnika koje su primale alkilirajuće lijekove s bolesnicama koje ih nisu primale otkriveno je da je upotreba alkilirajućih lijekova, uključujući melfalan, značajno povećala učestalost akutne leukemije.

Prije početka liječenja, leukemogeni rizik (AML i MDS) mora se usporediti s potencijalnom terapijskom koristi pri razmatranju primjene melfalana u kombinaciji s talidomidom ili lenalidomidom i prednizonom, jer je utvrđeno da se tim kombinacijama povećava leukemogeni rizik. Prije, tijekom i

nakon liječenja, liječnik mora pregledati bolesnike uobičajenim provjerama kako bi rano otkrio rak i započeo liječenje, ako je potrebno,

Solidni tumori

Upotreba alkilirajućih lijekova povezana je s razvojem drugog primarnog malignog oboljenja (eng. *secondary primary malignancies*; SPM). Naročito kad se melfalan primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom, a u manjoj mjeri u kombinaciji s talidomidom i prednizonom, povezan je s povećanom mogućnošću solidnog drugog primarnog malignog oboljenja u starijih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom.

Prije početka liječenja melfalanom potrebno je pažljivo razmotriti druge čimbenike rizika, kao što su karakteristike bolesnika (npr. radioterapija, transplantacija), kao i čimbenike rizika iz okoliša (npr. pušenje) pojedinog bolesnika.

Tromboembolički događaji

Bolesnici liječeni melfalanom u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom, imaju povećani rizik od nastanka tromboemboličkih događaja.

U bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za trombozu mora se razmotriti uvođenje profilaktičkih antitrombotičkih mjera (vidjeti djelove 4.2 i 4.8).

Melfalan Pliva sadrži etanol, natrij i propilenglikol

Etanol

Ovaj lijek sadrži 5,1 vol % alkohola (etanola), tj. do 2894 mg po dozi za odraslu osobu težine 70 kg, što odgovara 72 ml piva ili 29 ml vina.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Odrasli

Doza od 200 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na odrasloj osobi koja teži 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 41,3 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 6,9 mg/100 ml.

Djeca i adolescenti

Doza od 240 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na djetetu od 8 godina koje teži 30 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 70,8 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 11,8 mg/100 ml.

Doza od 240 mg/m² ovog lijeka primijenjenog na adolescentu od 12 godina koji teži 40 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 62,7 mg/kg, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 10,5 mg/100 ml.

Malo je vjerojatno da će količina alkohola u ovom lijeku utjecati na odrasle i adolescente, a njegovi učinci kod djece vjerojatno neće biti vidljivi. Može imati neke učinke kod mlade djece, primjerice osjećaj pospanosti.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinke drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Treba uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja.

Treba uzeti u obzir kod bolesnika koji su ovisni o alkoholu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 53,5 mg natrija na 10 ml bočice otapala, što odgovara 2,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 6,220 g propilenglikola po bočici što odgovara 760 mg/kg/dozi, temeljeno na maksimalnoj preporučenoj dozi lijeka (izračunato za BSA=1.8 m² i 70 kg).

Kod primjene visokih doza propilenglikola ili njegove produljene upotrebe zabilježeni su različiti štetni događaji, poput hiperosmolalnosti, laktične acidoze; poremećaja rada bubrega (akutna tubularna nekroza), akutnog zatajenja bubrega; kardiotoksičnosti (aritmija, hipotenzija); poremećaja središnjeg živčanog sustava (depresija, koma, epileptički napadaji); respiratorne depresije, dispneje; poremećaja rada jetre; hemolitičke reakcije (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurije; ili multisistemskog poremećaja organa.

Stoga se primjena doza većih od 500 mg/kg/dan može primjenjivati u djece starije > 5 godina mora razmotriti individualno.

Štetni događaji su obično reverzibilni nakon prestanka uzimanja propilenglikola te u težim slučajevima, nakon hemodijalize.

Potreban je liječnički nadzor stanja bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva

U bolesnika s oslabljenim imunitetom se ne preporučuje cijepljenje živim cjepivima (vidjeti dio 4.4.)

Nalidiksična kiselina

Nalidiksična kiselina u kombinaciji s visokim intravenskim dozama melfalana uzrokovala je smrt u djece uslijed hemoragijskog enterkolitisa.

Busulfan

U pedijatrijskoj populaciji, u slučaju režima busulfan-melfalan prijavljeno je da primjena melfalana manje od 24 sata nakon posljednje peroralne primjene busulfana može utjecati na razvoj toksičnosti.

Ciklosporin

U bolesnika kojima je provedena transplantacija koštane srži i koji su dobivali visoke doze intravenskog melfalana, a zatim ciklosporin kako bi se spriječila reakcija odbacivanja grafta (GvHD), primijećen je poremećaj funkcije bubrega.

Etanol

Budući da ovaj lijek sadrži etanol, može doći do interakcija s drugim lijekovima. Stoga, ako se istodobno primjenjuju drugi lijekovi, treba provjeriti postoje li interakcije s etanolom za njih.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u male djece s niskim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena reproduktivne dobi

Kao i kod svih citotoksičnih oblika liječenja, muškarci i žene koji primaju Melfalan Pliva moraju koristiti učinkovite i pouzdane metode kontracepcije do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni melfalana u trudnoći ili su oni vrlo ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Rizik kod ljudi nije poznat, no zbog mutagenih karakteristika i strukturne sličnosti melfalana s poznatim teratogenim sastojcima, postoji mogućnost da melfalan inducira kongenitalne malformacije u djece liječenih bolesnika. Primjena melfalana tijekom trudnoće mora se izbjegavati kad god je moguće i u svakom pojedinačnom slučaju te se mora ocijeniti nadmašuje li korist liječenja potencijalni rizik za nerođeno dijete.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se melfalan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Majke koje primaju Melfalan Pliva ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Melfalan uzrokuje supresiju funkcije jajnika u premenopausalnih žena, što rezultira amenorejom u značajnog broja bolesnica.

Postoje dokazi iz ispitivanja na životinjama da melfalan može imati štetni učinak na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga, postoji mogućnost da melfalan može uzrokovati privremenu ili trajnu neplodnost u muškaraca. Preporuča se da muškarci potraže savjet o pohrani sperme prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o učinku liječenja melfalanom na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Na temelju farmakološkog profila takav se učinak ne očekuje. Kada se daju savjeti bolesnicima koji se liječe od malignih bolesti preporučuje se uzeti u obzir njihovo opće zdravstveno stanje.

4.8 Nuspojave

Ne postoji novija klinička dokumentacija o ovom lijeku, koja bi mogla služiti kao pomoć pri utvrđivanju učestalosti nuspojava. Učestalost nuspojava može se razlikovati ovisno o indikaciji i primljenoj dozi, kao i ako se daje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao : vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Sekundarna akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Depresija koštane srži koja dovodi do leukopenije, trombocitopenije i anemije
	Rijetko	Hemolitična anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Alergijske reakcije ¹ (vidjeti također „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Rijetko	Intersticijski pneumonitis i fibroza pluća (uključujući smrtne ishode).
Poremećaji probavnog sustava ²	Vrlo često	Mučnina, proljev i povraćanje, stomatitis pri visokoj dozi
	Rijetko	Stomatitis pri uobičajenoj dozi
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Poremećaji jetre koji se kreću od abnormalnih rezultata jetrenih proba do kliničkih manifestacija poput hepatitisa i žutice, veno-okluzivne bolesti nakon terapije visokim dozama ³ .
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija pri visokoj dozi
	Često	Alopecija pri uobičajenoj dozi
	Rijetko	Makulopapularni osipi i svrbež (vidjeti također „Poremećaje imunološkog sustava“)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva ⁴	Vrlo često	Atrofija mišića, fibroza mišića, mialgija, porast razine kreatinin-fosfokinaze u krvi
	Često	Sindrom odjeljka (kompartiment-sindrom)
	Nepoznato	Nekroza mišića, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Porast razine ureje u krvi ⁵
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Amenoreja, azoospermija
Krvožilni poremećaji ⁶	Nepoznato	Duboka venska tromboza, plućna embolija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Subjektivni i prolazni osjećaj vrućine i/ili trnaca na mjestu primjene ³ , vrućica

¹ Alergijske reakcije na melfalan, poput urtikarije, edema, kožnog osipa i anafilaktičkog šoka zabilježeni su manje često nakon početnog ili kasnijeg doziranja, osobito nakon intravenske primjene. Srčani zastoj zabilježen je također rijetko udružen s takvim događajima.

² Incidencija proljeva, povraćanja i stomatitisa postaje toksičnost koja ograničava dozu u bolesnika koji su primili visoke intravenske doze melfalana u vezi s autolognom transplantacijom koštane srži. Čini se da prethodna terapija ciklofosamidom smanjuje ozbiljnost gastrointestinalnog oštećenja uzrokovanog visokim dozama melfalana i potrebno je konzultirati literaturu za detalje.

Pri konvencionalnim dozama, gore navedene gastrointestinalne tegobe javljaju se u do 30% bolesnika.

³ Samo s infuzijom melfalana.

⁴ Samo s infuzijom melfalana nakon primjene regionalne perfuzije na ekstremitetu.

⁵ Privremeni značajni porast razine ureje u krvi primijećen je u ranim stadijima terapije melfalanom u bolesnika s mijelomom i oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).

⁶ Kinički važne nuspojave udružene s primjenom melfalana u kombinaciji s talidomidom i prednizonom ili deksametazonom i u manjoj mjeri melfalana s lenalidomidom i prednizonom uključuju: duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Gastrointestinalni učinci, uključujući mučninu, povraćanje i proljev su najčešći znakovi akutnog peroralnog predoziranja. Neposredni učinci po akutnom intravenskom predoziranju su mučnina i povraćanje. Također može uslijediti oštećenje gastrointestinalne sluznice, a nakon predoziranja je prijavljen proljev, u pojedinim slučajevima s krvarenjem. Glavni toksični učinak je supresija koštane srži, što dovodi do leukopenije, trombocitopenije i anemije.

Liječenje

Moraju se uvesti opće potporne mjere uz odgovarajuću transfuziju krvi i trombocita ukoliko je neophodno uzeti u obzir i hospitalizaciju, upotrebu antibiotika, primjenu hematoloških faktora rasta.

Ne postoji specifičan antidot. Mora se pažljivo pratiti krvnu sliku najmanje četiri tjedna nakon predoziranja sve dok se ne pojave dokazi o oporavku.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični i imunomodulacijski lijekovi, antineoplastični lijekovi, alkilirajući lijekovi, analozi dušikova plikavca; ATK oznaka: L01AA03

Mehanizam djelovanja

Melfalan je aromatski derivat dušikovog plikavca s bifunkcionalnim alkilirajućim djelovanjem. Stvaranje karbonskih intermedijera od svake bi-2-kloroetilne grupe omogućuje alkilizaciju preko kovalentnog vezanja sa 7-dušikom gvanina na DNK, umreženo vezanje dvaju DNK lanaca te sprečavanje replikacije stanica.

Melfalan se u uobičajenoj intravenskoj dozi primjenjuje se za liječenje:

- multiplog mijeloma: ili kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima; intravenska primjena jednako je učinkovita kao i oralna primjena;
- uznapredovalog adenokarcinoma jajnika: daje objektivan odgovor u približno 50% bolesnika s uznapredovalim adenokarcinomom jajnika, kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima.

Melfalan se primjenjuje u visokoj intravenskoj dozi za liječenje:

- multiplog mijeloma: potpuna remisija postiže se u približno 50% bolesnika nakon visoke doze melfalana, sa ili bez terapije očuvanja hematopoetskih matičnih stanica, bilo kao prve linije liječenja ili za održavanje odgovora na konvencionalnu kemoterapiju za smanjenje stanica;
- poboljšanje preživljenja bez događaja u djece s uznapredovalim neuroblastomom pojavljuje se u režimima visokih doza melfalana s autolognom transplantacijom matičnih stanica u kombinaciji s kirurškim zahvatom, radioterapijom i/ili konvencionalnim citotoksičnim lijekovima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija peroralno uzetog melfalana znatno varira ovisno o trenutku prvog pojavljivanja lijeka u plazmi i vršne koncentracije u plazmi. U ispitivanjima apsolutne bioraspodjelivosti melfalana srednja apsolutna bioraspodjelivost se kretala u rasponu od 56 do 85%.

Može se koristiti intravenska primjena za izbjegavanje varijabilnosti u apsorpciji koje su povezane s mijeloablativnim liječenjem.

U ispitivanju u kojem je 0,2 do 0,25 mg/kg melfalana oralno primijenjeno na 18 bolesnika, maksimalna koncentracija u plazmi (u rasponu od 87 do 350 ng/ml) postignuta je unutar 0,5 do 2,0 sata.

Uzimanje tableta melfalana odmah nakon jela dogodilo je vrijeme do vršne koncentracije u plazmi i smanjilo izloženost za postotak između 39 i 54%.

Distribucija

Melfalan se umjereno veže za proteine plazme, sa zabilježenim postotkom vezanja u rasponu od 69% do 78%. Postoje dokazi o tome da se vezanje za proteine odvija linearno kod koncentracija u plazmi koje se obično postižu prilikom terapije uobičajenim dozama, ali vezanje može ovisiti o koncentraciji pri onim koncentracijama koje su prisutne u terapiji velikim dozama. Glavni vezivni protein je serumski albumin, koji je odgovoran za približno 55 do 60% vezanja, a 20% se veže za α_1 – kiseli glikoprotein. Ispitivanja o vezanju melfalana su također otkrila postojanje ireverzibilne komponente koja se pripisuje alkilirajućoj reakciji s proteinima plazme.

Nakon primjene dvominutne infuzije doza u rasponu od 5 do 23 mg/m² površine tijela (približno 0,1 do 0,6 mg/kg tjelesne težine) u 10 bolesnika s rakom jajnika ili multiplim mijelomom, srednja vrijednost volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže i centralnom odjeljku iznosili su 29,1 ± 13,6, odnosno 12,2 ± 6,5 litara.

U 28 bolesnika s različitim malignim bolestima kojima su dane doze između 70 i 200 mg/m² površine tijela s infuzijom trajanja od 2 do 20 minuta, srednje vrijednosti distribucije u ravnotežnom stanju i centralnom odjeljku iznosile su 40,2 ± 18,3, odnosno 18,2 ± 11,7 litara.

Nakon hipertermične (39 °C) perfuzije donjeg ekstremiteta s 1,75 mg/kg tjelesne težine u 11 bolesnika s uznapredovalim malignim melanomom, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i središnjem odjeljku iznosila je 2,87 ± 0,8 odnosno 1,01 ± 0,28 litara.

Melfalan pokazuje ograničeni prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Nekoliko istraživača je uzelo uzorke likvora i u njima nije pronašlo mjerljivu količinu lijeka. Niske koncentracije (~10% koncentracije u plazmi) su identificirane u ispitivanjuprimjene pojedinačnih visokih doza u djece.

Biotransformacija

Kemijska hidroliza melfalana u monohidroksimelfalan i dihidroksimelfalan glavni je metabolički put kod ljudi. Ovi metaboliti su neaktivni.

In vivo i *in vitro* podaci upućuju na to da je spontana degradacija, a ne enzimski metabolizam, glavna odrednica poluvremena eliminacije lijeka u ljudi.

Eliminacija

U 13 bolesnika koji su peroralno primali melfalan u dozi od 0,6 mg/kg tjelesne težine, prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je 90 ± 57 minuta, a tijekom 24 sata 11% lijeka je bilo prisutno u mokraći.

U 8 bolesnika koji su primili jednu dozu bolusa između 0,5 i 0,6 mg/kg tjelesne težine, prijavljeno je kompozitno početno i krajnje poluvrijeme eliminacije od 7,7 ± 3,3 minute, odnosno 108 ± 20,8 minute. Nakon injekcije melfalana u plazmi bolesnika su otkriveni monohidroksimelfalan i dihidroksimelfalan, koji su dostigli vršnu vrijednost nakon približno 60, odnosno 105 minuta. Slično poluvrijeme eliminacije od 126 ± 6 minuta uočeno je kada je melfalan dodan serumu bolesnika *in vitro* (37 °C), što ukazuje na to da spontana razgradnja, a ne enzimski metabolizam može biti glavna odrednica poluvremena eliminacije lijeka u ljudi.

Nakon dvominutne infuzije u dozama od 5 do 23 mg/m² površine tijela (približno 0,1 do 0,6 mg/kg tjelesne težine) u 10 bolesnika s rakom jajnika ili multiplim mijelomom, skupno početno i krajnje poluvrijeme eliminacije iznosilo je 8,1 ± 6,6, odnosno 76,9 ± 40,7 minuta. Zabilježena je srednja vrijednost klirensa od 342,7 ± 96,8 mL/min.

U 15 djece i 11 odraslih koji su primili visoku dozu melfalana intravenski (140 mg/m² površine tijela) s namjerno izazvanom diurezom, utvrđene su srednje vrijednosti početnog i krajnjeg poluvremena eliminacije od 6,5 ± 3,6, odnosno 41,4 ± 16,5 minuta. U 28 bolesnika s različitim malignim oboljenjima koji su primili doze između 70 i 200 mg/m² površine tijela putem infuzije trajanja 2 do 20 minuta, utvrđene su srednje vrijednosti početnog i krajnjeg poluvremena eliminacije od 8,8 ± 6,6, odnosno 73,1 ± 45,9 minuta. Zabilježena je srednja vrijednost klirensa od 564,6 ± 159,1 mL/min.

Nakon hipertermijske (39 °C) perfuzije donjih ekstremiteta u dozi od 1,75 mg/kg tjelesne težine, zabilježene su srednje vrijednosti početnog i krajnjeg poluvremena eliminacije od 3,6 ± 1,5, odnosno 46,5 ± 17,2 minuta u 11 bolesnika s kasnim stadijem malignog melanoma. Zabilježena je srednja vrijednost klirensa od 55,0 ± 9,4 mL/min.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega može biti smanjen klirens melfalana (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Stariji bolesnici

Nije utvrđena povezanost između starosti i klirensa ili krajnjeg poluvremena eliminacije melfalana (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Melfalan je citostatični lijek stoga mutagenost nije detaljno ispitana u pretkliničkim ispitivanjima. Melfalan je bio mutagen in vivo uzrokujući kromosomske aberacije. Kliničke informacije o potencijalnoj toksičnosti navedene su u dijelovima 4.4 i 4.6.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

Melfalan je bio teratogen u štakora nakon primjene pojedinačne doze u studijama reproduktivne toksičnosti. U studijama reproduktivne toksičnosti ponovljenih doza, melfalan je bio toksičan kod ženki te je inducirao kongenitalne malformacije, intrauterinu smrt, usporenje rasta i poremećaj razvoja.

Kod primjene pojedinačnih doza u mužjaka miševa, melfalan je inducirao citotoksičnost i kromosomske aberacije stanica spermija. U ženki miševa zabilježeno je smanjenje broja oplodjenih jajnih stanica. Nakon oporavka, broj oplodjenih jajnih stanica je bio smanjen kroz protok vremena, što je povezano sa smanjenim brojem folikula.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

povidon K12
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo

natrijev citrat
propilenglikol
etanol, bezvodni
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Melfalan nije kompatibilan s otopinama infuzije koje sadrže dekstrozu.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti (neotvoreni lijek)

2 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije

Otopina melfalana ima ograničenu kemijski i fizičku stabilnost i mora se pripremiti neposredno prije upotrebe. Rekonstituirana otopinu (5 mg/ml) se mora prenijeti u vrećicu za infuziju za manje od 30 minuta i razrijeđenu otopinu se mora u cijelosti primjeniti unutar jednog sata od rekonstitucije. S mikrobiološkog stajališta, proizvod se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Bezbojna, staklena bočica od 15 mL (staklo tip I), s brom-butil gumenim čepom (tipa I) i aluminijskim metalnim poklopcem s polipropilenskim diskom. Bočica se pakira s ili bez zaštitnog omota.

Otapalo

Bezbojna, staklena bočica od 10 mL (staklo tip I), s brom-butil gumenim čepom (tipa I) i aluminijskim metalnim poklopcem s polipropilenskim diskom.

Veličina pakiranja: Jedno pakiranje koje sadrži 1 bočicu praška i 1 bočicu otapala

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upozorenja

MELFALAN PLIVA JE AKTIVNI CITOTOKSIČNI LIJEK KOJI SE PRIMJENJUJE OD STRANE LIJEČNIKA S ISKUSTVOM U PRIMJENI OVAKVIH LIJEKOVA. Potreban je oprez pri rukovanju i pripremi. Preporučljivo je primjenjivati rukavice te ostalu zaštitnu odjeću kako bi se spriječio kontakt s kožom.

Sigurno zbrinjavanje Melfalana Pliva

Zbrinjavanje Melfalana Pliva mora slijediti smjernice zbrinjavanja citotoksičnih lijekova.

Priprema melfalana praška i otapala za otopinu za injekciju/infuziju

Otopinu melfalana se mora pripremiti na sobnoj temperaturi (približno 25 °C) rekonstituiranjem liofiliziranog praška s priloženim otapalom.

Važno je da i otapalo i prašak budu na sobnoj temperaturi prije početka rekonstitucije. Zagrijavanje otapala u ruci može pomoći u rekonstituciji. Mora se dodati 10 mL otapala brzo i odjednom u bočicu s praškom, a odmah zatim snažno protresti (približno 1 minutu), sve dok se ne dobije bistra otopina bez vidljivih čestica. Svaka bočica mora se pojedinačno rekonstituirati na taj način. Dobivena otopina sadrži otopinu od 5 mg/mL melfalana.

Otopina Melfalana Pliva ima ograničenu stabilnost i mora se pripremiti neposredno prije upotrebe. Sva količina otopine koja se ne iskoristi nakon jednog sata se mora odbaciti prema standardnim smjernicama za rukovanje i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova

Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina bez vidljivih čestica, s konačnim pH od približno 6,5.

Ako se u razrijeđenoj otopini za infuziju javlja vidljiva zamućenost ili kristalizacija, tu otopinu se mora odbaciti.

Rekonstituirana otopina ne smije se hladiti, jer će to uzrokovati taloženje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-477535936

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. svibnja 2018./10. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinac 2022.