

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melfalan Zentiva 50 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de pulbere conține clorhidrat de melfalan echivalent cu melfalan 50 mg

Fiecare flacon de solvent conține 10 ml solvent.

După reconstituire, fiecare ml de soluție reconstituită conține melfalan 5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

După reconstituire, fiecare flacon conține sodiu 53,5 mg, etanol 0,4 g și propilenglicol 6,2 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere: Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben deschis.

Solvent: Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile

pH-ul soluției reconstituite este cuprins între 6,0 și 7,0.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

1. La doză intravenoasă convențională, melfalanul este indicat în tratamentul mielomului multiplu și cancerului ovarian în stadiu avansat.
2. La doze intravenoase crescute, melfalanul este indicat, cu sau fără transplant de celule stem hematopoietice, pentru tratamentul mielomului multiplu și al neuroblastomului la copii.
3. Melfalanul, administrat prin perfuzie arterială regională, este indicat pentru tratamentul melanomului malign localizat la nivelul extremităților și sarcomului localizat al țesuturilor moi de la nivelul extremităților.

Pentru indicațiile de mai sus, melfalanul poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu melfalan trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Având în vedere riscurile implicate și nivelul necesar de asistență de suport (vezi pct. 4.4), administrarea dozelor mari de melfalan trebuie efectuată strict în centre specializate, care dispun de structuri adecvate și numai de către medici cu experiență. Deoarece melfalanul are efect mielosupresiv, efectuarea frecventă a hemoleucogramelor este esențială în cursul tratamentului, iar administrarea trebuie amânată sau doza trebuie ajustată, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Se impune protecția pacientului în timpul administrării intravenoase împotriva contactului extern cu soluția injectabilă/perfuzabilă de melfalan (vezi pct. 4.4).

Evenimente tromboembolice

Administrarea de melfalan împreună cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă este asociată cu un risc crescut de tromboembolism venos (în special tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară). Tromboprolifaxia trebuie administrată cel puțin în timpul primelor 5 luni de tratament, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentar. Decizia măsurilor profilactice antitrombotice trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc specifici fiecărui pacient (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă pacientul prezintă orice evenimente tromboembolice, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie inițiat tratamentul anticoagulant standard. După stabilizarea pacientului pe tratament anticoagulant și după abordarea terapeutică a oricărui eveniment tromboembolic, se poate relua tratamentul cu melfalan în doză inițială, în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă, pe baza evaluării risc-beneficiu. Pacientul trebuie să continue tratamentul anticoagulant în timpul tratamentului cu melfalan.

Doze

Adulți

Administrare intravenoasă

Informații generale

Melfalan este indicat numai pentru administrare intravenoasă și în perfuzie arterială regională. Melfalan nu trebuie administrat în doze mai mari de 140 mg/m² fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Pentru administrarea intravenoasă, se recomandă ca melfalan să se injecteze lent într-o soluție perfuzabilă cu curgere rapidă, prin intermediul unui port de injecție prevăzut cu tampon. Dacă injectarea directă într-o perfuzie cu curgere rapidă nu este adecvată, melfalan poate fi administrat diluat în punga de perfuzie.

Trebuie avută grijă pentru a evita o posibilă extravazare a melfalanului și, în cazurile de acces venos periferic deficitar, trebuie luată în considerare utilizarea unei linii venoase centrale.

Mielom multiplu

Doza convențională

Melfalan se utilizează în regim intermitent în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice la doze care variază între 8 mg/m² suprafață corporală și 30 mg/m² suprafață corporală, administrate la intervale de la 2 până la 6 săptămâni. Administrarea prednisonului a fost inclusă, de asemenea, în mai multe scheme terapeutice. Pentru detalii precise cu privire la protocoalele de tratament trebuie consultată literatura de specialitate.

Atunci când se administrează în monoterapie, schema terapeutică tipică pentru melfalan cu administrare pe cale intravenoasă este de 0,4 mg/kg greutate corporală (16 mg/m² suprafață corporală), cu repetare la intervale adecvate (de exemplu, o dată la 4 săptămâni), cu condiția restabilirii valorilor hemoleucogramei în această perioadă.

Doză mare

Schemele terapeutice cu doze mari presupun de obicei administrarea unor doze intravenoase unice cuprinse între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 2,5 până la 5,0 mg/kg greutate corporală), dar tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice devine esențial în urma administrării unor doze care depășesc 140 mg/m² suprafață corporală.

În caz de insuficiență renală, doza trebuie redusă cu 50%. Având în vedere mielosupresia severă indusă de administrarea injectabilă de doze mari de melfalan, tratamentul trebuie efectuat în centre specializate, cu dotări adecvate și trebuie administrat numai de medici cu experiență (vezi pct. 4.4).

Adenocarcinom ovarian în stadiu avansat

Atunci când s-a administrat în monoterapie, doza de 1 mg/kg greutate corporală (aproximativ 40 mg/m² suprafață corporală) la intervale de 4 săptămâni a fost utilizată frecvent.

În asociere cu alte medicamente citotoxice, dozele intravenoase cuprinse între 0,3 și 0,4 mg/kg greutate corporală (12 - 16 mg/m² suprafață corporală) au fost administrate la intervale de 4-6 săptămâni.

Neuroblastom în stadiu avansat

Dozele cuprinse între 100 și 240 mg/m² suprafață corporală (uneori divizate în mod egal în decurs de 3 zile consecutive) împreună cu tratamentul de criză cu celule stem hematopoietice au fost utilizate fie în monoterapie, fie în asociere cu radioterapie și/sau alte medicamente citotoxice.

Melanom malign

Perfuzia regională hipertermică cu melfalan a fost utilizată ca adjuvant pentru intervenția chirurgicală în melanomul malign precoce și ca tratament paleativ pentru boala avansată dar localizată. Pentru detalii privind tehnica de perfuzie și dozajul utilizat, se recomandă consultarea literaturii științifice. Intervalul de dozaj tipic pentru perfuziile efectuate la nivelul extremității superioare este 0,6-1,0 mg/kg greutate corporală, iar pentru perfuziile efectuate la nivelul extremității inferioare este 0,8-1,5 mg/kg greutate corporală.

Sarcom al țesuturilor moi

Perfuzia regională hipertermică cu melfalan a fost utilizată în tratamentul tuturor stadiilor de sarcom al țesuturilor moi localizat, de obicei în asociere cu intervenția chirurgicală. Pentru detalii privind tehnica de perfuzie și dozajul utilizat, se recomandă consultarea literaturii științifice. Intervalul de dozaj tipic pentru perfuziile efectuate la nivelul extremității superioare este 0,6-1,0 mg/kg greutate corporală, iar pentru perfuziile efectuate la nivelul extremității inferioare este 1-1,4 mg/kg greutate corporală. De asemenea, melfalan a fost administrat și împreună cu actinomicină D, iar pentru schema terapeutică trebuie consultată literatura de specialitate.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La doze convenționale, melfalanul este rareori indicat la copii și adolescenți, iar ghidurile nu oferă date privind scheme terapeutice specifice.

Melfalanul în doze crescute, în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice, a fost utilizat în caz de neuroblastom la copii și se pot utiliza ghidurile privind scheme terapeutice pe baza suprafeței corporale.

Consultați de asemenea paragraful privind propilenglicolul la pct. 4.4.

Vârstnici

Cu toate că melfalanul este utilizat frecvent în doze convenționale la vârstnici, nu sunt disponibile informații specifice cu privire la administrarea acestuia la acest subgrup de pacienți.

Există o experiență limitată cu privire la administrarea melfalanului în doze crescute la vârstnici. Ca urmare, înainte de administrarea melfalanului în doze crescute la vârstnici, trebuie avută în vedere asigurarea unei stări de performanță și a unei funcții organice adecvate.

Datele limitate disponibile nu susțin recomandări specifice de ajustare a dozei pentru pacienții vârstnici cărora li se administrează intravenos melfalan și au sugerat continuarea practicii curente de ajustare a dozei pe baza stării generale a pacientului vârstnic și a gradului de mielosupresie apărut în timpul tratamentului.

Pacienți cu funcție renală alterată

Clearance-ul melfalanului, cu toate că este variabil, poate fi scăzut în insuficiența renală.

În prezent, datele farmacocinetice disponibile nu justifică o recomandare absolută privind reducerea dozajului la pacienții cu insuficiență renală, dar poate fi prudent să se utilizeze inițial un dozaj redus, până la stabilirea toleranței. Atunci când melfalanul este utilizat la un dozaj intravenos convențional (8-40 mg/m² suprafață corporală), se recomandă ca doza inițială să fie redusă cu 50% și dozajul ulterior să fie determinat în funcție de gradul supresiei hematologice.

Pentru doze intravenoase crescute de melfalan (100 - 240 mg/m² suprafață corporală), necesitatea reducerii dozei depinde de stadiul insuficienței renale, de eventualitatea repetării perfuziei cu celule stem hematopoietice și de necesitatea terapeutică. Ca referință, pentru tratamentul cu melfalan în doze crescute fără tratament de urgență cu celule stem hematopoietice la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 și 50 ml/minut), o scădere a dozei cu 50% este obișnuită.

Dozele mari de melfalan fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice nu sunt recomandate la pacienții cu insuficiență renală mai severă. Melfalanul în doze crescute în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice a fost utilizat cu succes la pacienții dependenți de dializă, cu insuficiență renală în stadiu final. Pentru detalii, trebuie consultată literatura de specialitate.

Consultați de asemenea paragraful privind Propilenglicolul la pct. 4.4.

Pacienți cu disfuncție hepatică

Consultați paragraful privind propilenglicolul la pct. 4.4.

Mod de administrare

Injectie/perfuzie

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și, dacă este cazul, diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

După reconstituire, medicamentul trebuie să se prezinte sub formă de soluție limpede, vezi pct. 6.6.

Soluția injectabilă de melfalan poate provoca leziuni tisulare locale în cazul în care apare extravazarea și, în consecință, nu trebuie administrată prin injectare directă într-o venă periferică. Se recomandă ca soluția injectabilă de melfalan să fie administrată prin injectare lentă într-o perfuzie intravenoasă cu curgere rapidă, printr-un port de injectare cu tampon sau printr-o linie venoasă centrală.

Dacă se administrează injectabil doze mari de melfalan, cu sau fără transplant (măduvă osoasă autologă, celulă stem alogenă sau hematopoietică), se recomandă administrarea pe o linie venoasă centrală, deoarece pot apărea extravazare și leziuni tisulare locale ulterioare dacă se utilizează administrarea periferică (vezi pct. 4.4).

Pentru perfuzia arterială regională, ar trebui consultată literatura de specialitate pentru o metodologie detaliată.

4.3 Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
2. Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Melfalanul este un medicament citotoxic care aparține clasei de agenți alchilanți.

Melfalan trebuie administrat sub supravegherea unui serviciu oncologic de specialitate dotat corespunzător pentru monitorizarea regulată a efectelor clinice biochimice și hematologice în timpul și după administrarea medicamentului.

Având în vedere riscurile implicate și amploarea tratamentului de susținere necesar, administrarea injectabilă de doze mari de melfalan trebuie efectuată numai de medici cu experiență.

Ca toate medicamentele chimioterapice administrate în doze crescute, se impun precauții pentru a evita sindromul de liză tumorală.

Imunizarea prin utilizarea unui vaccin viu poate determina infecții la gazdele a căror imunitate a fost compromisă. De aceea, nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii.

Trebuie să se protejeze ochii, pielea și membranele mucoase ale pacienților împotriva contactului cu melfalan soluție injectabilă sau perfuzabilă sau soluție reconstituită.

Deoarece melfalan este un medicament mielosupresor, în timpul tratamentului este esențială efectuarea frecventă a hemoleucogramelor și administrarea dozei trebuie amânată sau dozajul trebuie ajustat, după cum este necesar.

În cazul în care apare extravazare, melfalanul poate provoca leziuni tisulare locale și, prin urmare, nu trebuie injectat direct într-o venă periferică.

La pacienții cărora li se administrează doze de melfalan crescute, trebuie avută în vedere administrarea profilactică a antibioticelor și a produselor pe bază de sânge, dacă este necesar. Înainte de administrarea melfalanului în doze crescute trebuie avută în vedere asigurarea unei stări de performanță și a unei funcții organice adecvate.

Melfalanul trebuie administrat cu prudență la pacienții cărora li s-a administrat recent radioterapie sau chimioterapie, din cauza toxicității crescute la nivelul măduvei osoase.

Similar tuturor chimioterapicelor citotoxice, trebuie utilizate metode contraceptive adecvate timp de până la trei luni pentru pacienții de sex masculin și timp de 6 luni pentru pacienții de sex feminin după terminarea tratamentului. Pentru cancerul ovarian, se recomandă metode contraceptive nehormonale.

Monitorizare

Deprimarea măduvei osoase hematogene, cu leucopenie și trombocitopenie, este principala reacție adversă. Timpul până la deprimarea maximă este variabil și trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării hemoleucogramei, atât în timpul, cât și după tratament, pentru a evita posibilitatea mielosupresiei excesive și a aplaziei ireversibile a măduvei osoase hematogene. Valorile hemoleucogramei pot continua să scadă după oprirea tratamentului, de aceea la primul semn de scădere anormal de accentuată a numărului de leucocite sau trombocite, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

Incidența diareei, vărsăturilor și stomatitei reprezintă efecte toxice limitate de doză la pacienții cărora li se administrează doze intravenoase crescute de melfalan în asociere cu transplantul de măduvă osoasă autologă. Tratamentul prealabil cu ciclofosamidă pare să scadă severitatea leziunilor gastro-intestinale induse de dozele crescute de melfalan și se recomandă consultarea literaturii de specialitate pentru detalii.

Evenimente tromboembolice

Pacienții cărora li se administrează melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă au un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară (vezi pct. 4.8). Riscul pare să fie cel mai mare în primele 5 luni de tratament, în special la pacienții cu factori de risc trombotici suplimentari (de exemplu, fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie și antecedente de tromboză). Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie întreprinse acțiuni pentru a minimiza toți factorii de risc modificabili. Recomandările de tromboprolifaxie și schema terapeutică/terapia anticoagulantă sunt furnizate în secțiunea 4.2.

Pacienții și medicii sunt sfătuiți să fie atenți la semnele și simptomele tromboembolismului. Pacienții trebuie instruiți să solicite îngrijiri medicale dacă prezintă simptome cum sunt dificultăți la respirație, dureri toracice, umflare a brațelor sau picioarelor. Dacă un pacient prezintă orice evenimente tromboembolice, se întrerupe imediat tratamentul și se începe terapia anticoagulantă standard. Odată ce pacientul a fost stabilizat cu tratamentul anticoagulant și au fost abordate terapeutic orice complicații ale evenimentului tromboembolic, administrarea de melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă poate fi reluată la doza inițială, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu. Pacientul trebuie să continue tratamentul anticoagulant pe tot parcursul tratamentului.

Neutropenie și trombocitopenie

Vârstnici

La pacienții vârstnici nou diagnosticați cu mielom multiplu tratați cu melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă a fost observată o rată crescută a toxicității hematologice, în special neutropenie și trombocitopenie. Pacienții și medicii sunt sfătuiți să fie atenți la semnele și simptomele de sângerare, inclusiv peteșii și epistaxis, în special la pacienții cărora li se administrează regimuri combinate cu medicamente descrise (pct. 4.8).

Mutagenitate

Melfalanul este mutagen la animale și au fost observate aberații cromozomiale la pacienții cărora li s-a administrat acest medicament. S-a demonstrat, de asemenea, că melfalan este carcinogen la animale (pct. 5.3), iar posibilitatea unui efect similar trebuie luată în considerare atunci când se elaborează tratamentul pe termen lung al pacientului.

Supresia funcției ovariene având ca rezultat amenoreea apare la un număr semnificativ de paciente aflate în premenopauză. Există dovezi din unele studii pe animale că melfalan poate avea efecte adverse asupra spermatogenei. Prin urmare, este posibil ca melfalan să provoace sterilitate temporară sau permanentă la pacienții de sex masculin.

Carcinogenitate

Leucemie acută mieloidă (LAM) și sindroame mielodisplazice (SM)

S-a raportat că melfalan, la fel ca alte medicamente alchilante, determină creșterea riscului de leucemie în special la pacienții vârstnici bărbați, după o asociere prelungită de terapie și radioterapie.

Au existat raportări privind apariția unor cazuri de leucemie acută după tratamentul cu melfalan pentru boli cum sunt amiloidoză, melanom malign, mielom multiplu, macroglobulinemie, sindromul aglutininelor la rece și cancer ovarian.

O comparație între pacientele cu cancer ovarian cărora li s-au administrat agenți alchilanți și cele fără tratament a evidențiat faptul că administrarea agenților alchilanți, inclusiv melfalan, a crescut semnificativ incidența leucemiei acute.

Atunci când se are în vedere administrarea melfalanului, trebuie evaluat raportul între riscul leucemogen și beneficiul terapeutic potențial, în special dacă este luată în considerare utilizarea melfalan în asociere cu talidomidă sau lenalidomidă și prednison, deoarece s-a demonstrat că aceste asocieri pot crește riscul leucemogen. Prin urmare, înainte, în timpul și după tratament, medicii trebuie să monitorizeze în permanență pacientul, efectuând analizele uzuale, pentru a asigura depistarea precoce a cancerului și începerea tratamentului, dacă este necesar.

Tumori solide

Utilizarea agenților alchilanți a fost legată de apariția unui al doilea cancer primar (DCP). În mod special, melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison și, într-o mai mică măsură, cu talidomidă și prednison, a fost asociat cu creșterea riscului de apariție a tumorilor solide DCP la pacienții vârstnici nou diagnosticați cu mielom multiplu.

Înainte de administrarea tratamentului cu melfalan trebuie evaluate caracteristicile pacientului (de exemplu vârstă, etnie), indicația primară și modalitățile de tratament (de exemplu radioterapie, transplant), precum și factorii de risc din mediu (de exemplu, utilizarea tutunului). Atunci când se ia în considerare utilizarea melfalanului trebuie evaluat raportul dintre risc și potențialul beneficiu terapeutic.

Contracepția

Din cauza unui risc crescut de apariție a tromboembolismului venos la pacientele cărora li se administrează melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau în asociere cu talidomidă și prednison sau cu dexametazonă, nu se recomandă utilizarea contraceptivelor hormonale combinate. Dacă o pacientă utilizează în prezent contraceptive hormonale combinate, aceasta trebuie să treacă la o altă metodă contraceptivă sigură (adică comprimate contraceptive care conțin doar progesteron, pentru inhibarea ovulației, cum este desogestrel, metoda tip barieră, etc.). Riscul apariției tromboembolismului venos se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării contraceptivelor hormonale combinate.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, doza inițială de preparat pentru administrare intravenoasă trebuie redusă cu 50%, fiind determinată ulterior în funcție de răspunsul hematologic. Acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție pentru supresia medulară indusă de uremie. O creștere semnificativă temporară a ureei din sânge a fost observată în stadiile incipiente ale tratamentului la pacienții cu mielom cu afectare renală (vezi pct.4.2 și 4.8).

5% Etanol (alcool etilic)

Acest medicament conține 5 % etanol (alcool etilic), adică 0,4 g per flacon.

Poate fi dăunător pentru cei care suferă de alcoolism.

Acest aspect trebuie avut în vedere la femei gravide, la copii și la grupuri de pacienți cu risc crescut, cum sunt cei cu boli hepatice sau epilepsie.

Propilenglicol

Acest medicament conține propilenglicol, care poate provoca simptome similare celor provocate de alcool.

Se impune monitorizarea medicală la pacienții cu disfuncție renală sau disfuncție hepatică.

Administrarea asociată cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum este alcool etilic, poate induce reacții adverse la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 53,5 mg per flacon, echivalent cu 2,7% din aportul zilnic maxim recomandat de către OMS la adult, și anume sodiu 2 g.

Șapte flacoane reprezintă numărul minim de flacoane pentru care pragul de 17 mmol (391 mg) de sodiu este atins/depășit.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri vii atenuate

Nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii la persoanele a căror imunitate este compromisă (vezi pct. 4.4).

Acidul nalidixic

Acidul nalidixic asociat cu o doză crescută de melfalan administrat intravenos a provocat decese la copii și adolescenți, ca urmare a unei enterocolite hemoragice. Trebuie evitat tratamentul asociat cu melfalan și acid nalidixic.

Busulfan

La copii și adolescenți, s-a raportat că, în cazul administrării unei scheme terapeutice cu busulfan-melfalan, administrarea melfalanului la mai puțin de 24 ore de la administrarea ultimei doze orale de busulfan poate influența apariția reacțiilor toxice.

Ciclosporină

S-au descris cazuri de insuficiență renală la pacienții la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă și tratament cu melfalan intravenos și cărora li s-a administrat ulterior ciclosporină pentru a preveni boala grefă contra gazdă.

Alcool etilic: Consultați paragraful privind Propilenglicolul la pct. 4.4 de mai sus.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei aflate la vârsta fertilă

Similar tuturor tratamentelor citotoxice, pacienții de sex masculin și feminin cărora li se administrează melfalan trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace și fiabile timp de 3 luni pentru pacienții de sex masculin și 6 luni pentru pacienții de sex feminin după terminarea tratamentului. Administrarea contraceptivelor hormonale trebuie evitată în cancerul ovarian.

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea melfalanului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul pentru om este necunoscut, dar pe baza proprietăților mutagene și similarității structurale cu alți compuși teratogeni cunoscuți, este posibil ca melfalan să determine apariția unor malformații congenitale la nou-născuții pacienților tratați cu acest medicament.

Melfalan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și mai ales în primul trimestru, cu excepția cazului în care este considerat absolut esențial de către medic. Pentru fiecare caz în parte, trebuie puse în balanță riscurile potențiale pentru făt, față de beneficiul așteptat pentru mamă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă melfalan sau metaboliții acestuia sunt excretați în laptele uman. Din cauza proprietăților mutagene, melfalanul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Melfalan provoacă supresia funcției ovariene la femeile aflate în premenopauză, ceea ce determină amenoree la un număr semnificativ de paciente în premenopauză.

Studiile la animale au arătat faptul că melfalanul poate avea reacții adverse asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Prin urmare, este posibil ca melfalanul să provoace reacții adverse temporare sau permanente asupra fertilității la bărbați.

Se recomandă ca bărbații tratați cu melfalan să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și până la 3 luni după acesta și să primească consiliere cu privire la conservarea spermei înainte de tratament, din cauza posibilității de apariție a infertilității ireversibile ca urmare a tratamentului cu melfalan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date cu privire la efectul tratamentului cu melfalan asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza profilului farmacologic, nu se anticipează un astfel de efect. Atunci când se recomandă pacienților un tratament pentru afecțiuni maligne, se recomandă să se aibă în vedere starea lor de sănătate generală.

4.8. Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există informații clinice moderne care ar putea fi utilizate ca suport pentru a determina frecvența reacțiilor adverse. Apariția reacțiilor adverse poate varia în funcție de indicații și de doza administrată și, de asemenea, dacă sunt administrate în asociere cu alte medicamente.

Pentru clasificarea frecvenței a fost utilizată următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută:	Leucemie mieloidă acută secundară și sindrom mielodisplazic (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Supresie a măduvei hematogene care duce la leucopenie, trombocitopenie, neutropenie ¹ și anemie.
	Rare	Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate ² (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat).
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară (inclusiv rapoarte privind decese).
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	La doze mari: greață, vărsături și diaree; stomatită
		Stomatită la doze convenționale
Tulburări hepatobiliare	Rare	Tulburări hepatice variind de la teste anormale ale funcției hepatice până la manifestări clinice, cum sunt hepatită și icter; boală veno-ocluzivă în urma tratamentului cu doze mari.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie la doze mari.
	Frecvente	Alopecie la doze convenționale
	Rare	Erupții cutanate maculo-papulare tranzitorii și prurit (vezi și Tulburări ale sistemului imunitar).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv ³	Foarte frecvente	Atrofie musculară, fibroză musculară, mialgie, creștere a creatinfosfochinazei sanguine.
	Frecvente	Sindrom de compartiment
	Cu frecvență necunoscută	Necroză musculară, rabdomioliză.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creștere a ureei sanguine ⁴
	Cu frecvență necunoscută	Afecțiuni renale acute
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută:	Azoospermie și amenoree
Tulburări vasculare ⁵	Cu frecvență necunoscută	Tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Senzație de căldură subiectivă și tranzitorie și/sau furnicături
	Frecvente	Inflamație a mucoasei (mucozită)

¹ La pacienții tratați cu melfalan în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă s-a observat o rată crescută a toxicității hematologice, în special neutropenie și trombocitopenie, la vârstnici nou diagnosticați cu mielom multiplu (vezi pct. 4.4)

² Reacțiile alergice la melfalan, cum sunt urticarie, edem, erupții cutanate tranzitorii și șoc anafilactic au fost raportate mai puțin frecvent în urma administrării unor doze inițiale sau ulterioare, în special după administrare intravenoasă. Stopul cardiac a fost de asemenea raportat rareori în asociere cu asemenea evenimente

³ Numai în cazul perfuziei cu melfalan după administrarea perfuziei regionale la nivelul membrului

⁴ A fost observată creșterea temporară semnificativă a ureei sanguine în stadiile inițiale ale tratamentului cu melfalan la pacienții cu mielom care au tulburări renale.

⁵ Reacțiile adverse importante clinic, asociate cu administrarea melfalanului în asociere cu talidomida și prednisonul sau dexametazona și, în mai mică măsură, cu administrarea melfalanului în asociere cu lenalidomida și prednisonul, includ: tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Tulburările gastro-intestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree sunt cele mai probabile semne ale supradozajului acut pe cale orală. Efectele imediate ale supradozajului intravenos acut sunt greața și

vărsăturile. Pot apărea de asemenea leziuni ale mucoasei gastro-intestinale și s-a raportat diaree, uneori hemoragică, după supradozaj. Efectul toxic principal este supresia măduvei osoase, ducând la leucopenie, trombocitopenie și anemie.

Tratament

Dacă este necesar, trebuie aplicate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale și transfuzii de sânge sau de trombocite și trebuie avută în vedere spitalizarea, administrarea de antibiotice și utilizarea factorilor de creștere hematologici.

Nu există antidot specific. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent timp de cel puțin patru săptămâni după supradozaj, până când există dovezi de recuperare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice și imunomodulatoare, antineoplazice. Agenți alchilanți. analogi ai derivaților de azot muștar; codul ATC: L01AA03

Mecanism de acțiune

Melfalanul este un agent alchilant bifuncțional cu anumite proprietăți imunosupresoare. Formarea structurilor de intermediari de carbon din fiecare dintre cele două grupări bis-2-cloroetil permite alchilarea prin legături covalente cu 7-azot a guaninei la ADN, formând legături încrucișate între două lanțuri de ADN și împiedicând astfel replicarea celulară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melfalanului administrat pe cale orală este foarte variabilă în funcție atât de timp, cât și de prima apariție a medicamentului în plasmă și de concentrația plasmatică maximă.

În studiile privind biodisponibilitatea absolută a melfalanului, biodisponibilitatea absolută medie a fost cuprinsă între 56 și 85%.

Poate fi utilizată administrarea intravenoasă pentru a evita variabilitatea absorbției asociate cu tratamentul mieloablative.

Distribuție

Melfalanul se leagă moderat de proteinele plasmatice, legarea procentuală raportată fiind în intervalul cuprins între 69% și 78%. Există dovezi privind faptul că legarea de proteine este liniară în intervalul concentrațiilor plasmatice obținute de obicei în tratamentul cu doze standard, dar legarea poate deveni dependentă de concentrațiile observate în tratamentul cu doze crescute. Albumina serică este proteina de legare principală, reprezentând aproximativ 55 - 60% din proteinele de legare, și 20% este legată de α 1-acid glicoproteină. În plus, studiile de legare de melfalan au evidențiat existența unei componente ireversibile care poate fi atribuită reacției de alchilare cu proteinele plasmatice.

După administrarea unei perfuzii de două minute cu doze cuprinse în intervalul 5 - 23 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 0,1 - 0,6 mg/kg greutate corporală) la 10 pacienți cu cancer ovarian sau mielom multiplu, volumele de distribuție medii la starea de echilibru și în compartimentul central erau de 29,1 ± 13,6 litri și, respectiv, 12,2 ± 6,5 litri.

La 28 pacienți cu diferite afecțiuni maligne cărora li s-au administrat doze între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală sub formă de perfuzie cu durata cuprinsă între 2 și 20 minute, volumele de distribuție medii la starea de echilibru și în compartimentul central erau de 40,2 ± 18,3 litri și, respectiv, de 18,2 ± 11,7 litri.

După perfuzia hipertermică (39°C) a membrului inferior cu 1,75 mg/kg greutate corporală, la 11 pacienți cu melanom malign avansat au fost înregistrate volume de distribuție medii la starea de echilibru și în compartimentul central, de $2,87 \pm 0,8$ litri și, respectiv, de $1,01 \pm 0,28$ litri.

Melfalanul prezintă o penetrare limitată la nivelul barierei hematoencefalice. Mai mulți cercetători au recoltat lichid cefalorahidian și nu au evidențiat cantități măsurabile de medicament. Concentrații scăzute (~10% din cea plasmatică) au fost observate în cadrul unui studiu cu doză unică crescută la copii.

Biotransformare

Datele *in vivo* și *in vitro* sugerează faptul că degradarea spontană și nu metabolizarea enzimatică este determinantul principal al timpului de înjumătățire plasmatică al medicamentului la om.

Metaboliții monohidroxi melfalan și dihidroxi melphalan au fost detectați în plasmă, cu concentrații maxime atinse după 60 minute și, respectiv, 105 minute.

Eliminare

La 13 pacienți cărora li s-a administrat pe cale orală melfalan în doză de 0,6 mg/kg greutate corporală, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 90 ± 57 minute, 11% din medicament fiind recuperat în urină în decurs de 24 ore.

La 8 pacienți cărora li s-a administrat pe cale orală melfalan în doză de 0,5–0,6 mg/kg greutate corporală, timpurile de înjumătățire compozite inițiale și terminale au fost de $7,7 \pm 3,3$ minute, respectiv, de $108 \pm 20,8$ minute.

După administrarea unei perfuzii cu durată de două minute cu doze cuprinse între 5 și 23 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 0,1 - 0,6 mg/kg greutate corporală) la 10 pacienți cu cancer ovarian sau mielom multiplu, timpurile cumulate inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică au fost de $8,1 \pm 6,6$ minute și, respectiv, de $76,9 \pm 40,7$ minute. A fost înregistrat un clearance mediu de $342,7 \pm 96,8$ ml/minute.

La 15 copii și 11 adulți cărora li s-a administrat melfalan (140 mg/m² suprafață corporală) cu diureză forțată, s-a evidențiat faptul că timpurile inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică au fost de $6,5 \pm 3,6$ min și, respectiv, de $41,4 \pm 16,5$ min. La 28 pacienți cu diferite afecțiuni maligne cărora li s-au administrat doze cuprinse între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală s-au înregistrat timpuri medii inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică de $8,8 \pm 6,6$ min și, respectiv, de $73,1 \pm 45,9$ min. Clearance-ul mediu a fost de $581,5 \pm 182,9$ ml/min.

După perfuzia hipertermică (39°C) a membrului inferior cu 1,75 mg/kg greutate corporală, la 11 pacienți cu melanom malign avansat au fost înregistrate timpuri medii inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică de $3,6 \pm 1,5$ minute și, respectiv, de $46,5 \pm 17,2$ minute. A fost înregistrat un clearance mediu de $55,0 \pm 9,4$ ml/minute.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului poate fi redus în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

Nu s-a stabilit nicio legătură între vârstă și clearance-ul melfalanului sau cu timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al melfalanului (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Melfalan este mutagen la animale.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan utilizând o singură injecție intraperitoneală cu melfalan, la o doză de 0,48 ori doza maximă recomandată pentru om (DMRO) au evidențiat efecte embriofetale și teratogene. Malformațiile congenitale au inclus anomalii ale creierului (subdezvoltare, deformare, meningocel și encefalocel), ale ochiului (anoftalmie și microftalmie), scurtare a mandibulei și a cozii și hepatocel. Au apărut pierderi fetale mari și au fost observate anomalii fetale după expunerea la o doză minimă de 0,48 ori DMRO și de 0,81 ori DMRO în zilele 6 și, respectiv, 9, 13. Doza unică de 2,42 ori DMRO în zilele 12 până la 14 a dus la embriofetalitate (30%), dar nu la anomalii fetale (vezi pct. 4.6).

Studii de fertilitate

La șoareci, melfalan la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic a avut efecte asupra reproducerii atribuibile citotoxicității în stadiile specifice ale celulelor germinale masculine și a indus mutații letale dominante și translocatii ereditare în celulele germinale post-meiotice, în special în spermatozoidii din stadiul mediu până la cel târziu.

Femelelor li s-a administrat melfalan la niveluri de expunere relevante clinic și apoi au fost găzduite cu un mascul netratat, pentru cea mai mare parte a duratei lor de reproducere. O reducere pronunțată a numărului de pui a avut loc în primul interval post-tratament, urmată de o recuperare aproape completă. Ulterior, a avut loc o scădere treptată a numărului de pui. Acest lucru a fost concomitent cu o reducere a proporției de femele productive, constatare care a fost asociată cu o reducere indusă a numărului de foliculi mici (vezi pct. 4.6).

Genotoxicitate

Melfalan a fost testat pentru genotoxicitate într-un număr de teste pe termen scurt, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

La șoarece, administrarea intraperitoneală de melfalan în doze de 0,10-3,25 ori mai mari decât DMRO a crescut frecvența mutațiilor letale dominante, aberațiile cromozomiale, schimbul cromatidelor surori, micronucleii și rupturile catenei de ADN.

Mutațiile observate au provenit în principal din deleții mari în celulele postspermatogoniale, în timp ce alte tipuri de mecanisme mutagene au predominat în celulele spermatogoniale.

Aceste date *in vivo* sunt susținute de studii *in vitro* care arată că tratamentul cu melfalan aplicat culturilor celulare (la concentrații cuprinse între 0,1 și 25 μ M) a indus și leziuni ADN.

În plus, a indus aneuploidie și mutații letale recesive sex-linkate la *Drosophila* și mutații la bacterii. A fost pozitiv cu toate tulpinile din testul Ames la concentrații de 200 μ g/placă și peste. Activitatea mutagenă a melfalanului a fost crescută de 3 ori în prezența preparatelor de metabolizare hepatică S9, ceea ce este neașteptat, deoarece nu se consideră că melfalan necesită activare hepatică pentru a produce un efect citotoxic.

Carcinogenitate

Melfalan este un agent alchilant cu acțiune directă, care este cancerigen printr-un mecanism genotoxic, suficient susținut de studiile la animale.

Dezvoltarea de tumori neoplazice la șobolani a fost raportată după administrarea intraperitoneală de melfalan în doze de 0,15-1,61 ori mai mari decât DMRO; la șoareci, potențialul carcinogen a fost observat la doze de 0,02-1,39 ori mai mari decât DMRO.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Povidonă K12

Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Citrat de sodiu dihidrat

Propilenglicol

Etanol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Melfalan nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză și se recomandă să se utilizeze numai soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere și solvent în flaconul nedeschis: 2 ani

Soluția reconstituită: După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Orice cantitate neutilizată trebuie eliminată. Melfalanul are un timp de înjumătățire limitat și rata descompunerii crește rapid pe măsura creșterii temperaturii.

Soluția perfuzabilă reconstituită și ulterior diluată: Timpul maxim de la începerea reconstituirii la terminarea perfuziei nu trebuie să depășească 1,5 ore, la temperatura camerei (aproximativ 25°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere: Flacon din sticlă transparentă de tip I sigilat cu dop din cauciuc brombutilic acoperit cu polimer fluorurat și sigiliu din aluminiu, prevăzut cu disc din polipropilenă de culoare portocalie. Flacoanele pot fi acoperite sau nu cu un manșon retractabil.

Mărime de ambalaj: Un flacon conține melfalan 50 mg.

Solvent: Flacon din sticlă transparentă de tip I sigilat cu dop din cauciuc brombutilic acoperit cu polimer fluorurat și sigiliu din aluminiu, prevăzut cu disc din polipropilenă de culoare portocalie.

Mărime de ambalaj: Un flacon conține 10 ml

Fiecare ambalaj conține 1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie aplicate procedurile pentru manipularea corespunzătoare și eliminarea medicamentelor citotoxice:

- Personalul medical trebuie instruit cu privire la reconstituirea medicamentului.
- Femeile gravide nu trebuie să manipuleze acest medicament.
- Personalul trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție corespunzătoare cu măști faciale, ochelari de siguranță și mănuși atunci când reconstituie prepararea.
- Orice articole utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănuși, trebuie eliminate în recipiente pentru deșeuri care conțin material contaminat pentru arderi la temperaturi crescute. Deșeurile lichide pot fi eliminate cu multă apă.

În cazul contactului ocular accidental cu melfalan, spălați imediat cu colir pe bază de clorură de sodiu sau cu multă apă și adresați-vă imediat unui medic. În cazul contactului cu pielea, spălați imediat zonele afectate cu săpun și multă apă rece și consultați imediat un medic. Picăturile de soluție împrăștiate trebuie șterse imediat cu un prosop de hârtie umed, care trebuie eliminat în condiții de siguranță. Suprafețele contaminate trebuie spălate cu multă apă.

Reconstituire

Melfalan trebuie preparat la temperatura camerei (aproximativ 25°C), prin reconstituirea pulberii cu solventul furnizat.

Este important ca atât pulberea cât și solventul furnizat să fie la temperatura camerei (aproximativ 25°C) înainte de începerea reconstituirii.

Trebuie să se adauge rapid 10 ml de solvent în cantitate unică în flaconul care conține pulbere, utilizând un ac steril și o seringă. Trebuie utilizat un ac cu calibru 21 sau mai mare pentru perforarea dopului flaconului în timpul reconstituirii. Pentru o penetrare rapidă și eficace, acul trebuie introdus perpendicular în dop, nu prea rapid sau prea dur, fără răsucire. Se agită energic flaconul imediat (timp de aproximativ 5 minute) până când se obține o soluție limpede, fără particule vizibile. Adăugarea rapidă a solventului urmată imediat de agitarea energetică este importantă pentru dizolvarea rapidă.

Agitarea formei farmaceutice duce la formarea unei cantități semnificative de bule de aer foarte mici. Aceste bule pot persista timp de 2-3 minute, deoarece soluția rezultată este destul de vâscoasă. Acest lucru poate face ca evaluarea limpezimii soluției să fie dificilă.

Fiecare flacon trebuie reconstituit în mod individual, în acest mod. Soluția care rezultă conține echivalentul a 5 mg melfalan anhidru per ml. Imposibilitatea efectuării pașilor de preparare de mai sus poate determina dizolvarea incompletă a melfalanului.

Soluția de Melfalan are stabilitate limitată și trebuie preparată imediat înaintea utilizării.

Soluția reconstituită nu trebuie ținută în frigider deoarece acest lucru poate provoca precipitare.

Amestec

Se introduc 10 ml din soluția reconstituită de mai sus, având o concentrație de melfalan anhidru de 5 mg/ml, în punga de perfuzie care conține 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%. Se amestecă bine această soluție diluată pentru a se obține o concentrație nominală de melfalan anhidru de 0,45 mg/ml.

Atunci când este diluat ulterior într-o soluție perfuzabilă, melfalanul prezintă stabilitate redusă și rata de descompunere crește rapid pe măsura creșterii temperaturii. **Atunci când Melfalan este perfuzat la temperatura camerei de aproximativ 25°C, intervalul maxim de timp de la prepararea soluției până la terminarea perfuziei nu trebuie să depășească 1,5 ore.**

Melfalanul nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin dextroză și se recomandă să se utilizeze numai soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

În cazul în care se observă turbiditate vizibilă sau cristalizare în soluțiile reconstituite sau diluate, preparatul trebuie eliminat.

Eliminare

Orice soluție neutilizată după 1,5 ore trebuie eliminată în conformitate cu ghidurile standard pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15272/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI:

Data primei autorizări: Mai 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024