

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELSTETS NAMN

Melfalan SUN 50 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller melfalanhydroklorid motsvarande 50 mg melfalan.

Efter rekonstituering med 10 ml spädningsvätska innehåller den resulterande lösningen 5 mg/ml melfalan.

Hjälpämne med känd effekt

Vid rekonstituering innehåller varje injektionsflaska 0,68 mmol (15,63 mg) natrium, 0,52 ml (0,4 g) etanol och 6,0 ml propylenglykol.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Pulver: vitt till benvitt frystorkat pulver/kaka.

Spädningsvätska: en klar färglös vätska/lösning.

PH-värdet i den rekonstituerade lösningen är 6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Melfalan, vid konventionell intravenös dosering, är indicerat för behandling av multipelt myelom och avancerad äggstockscancer.

Vid hög intravenös dosering är melfalan indicerat med eller utan hematopoetisk stamcellstransplantation, för behandling av multipelt myelom och neuroblastom hos barn.

Melfalan, administrerat genom regional arteriell perfusion, är indicerat vid behandling av lokaliserat malignt melanom i extremiteterna och lokaliserat mjukdelssarkom i extremiteterna.

I ovanstående indikationer kan melfalan användas ensamt eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med melfalan ska övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Allmän information

Melfalan är endast avsett för intravenös användning och regional arteriell perfusion. Melfalan ska inte ges utan hematopoetisk stamcellsräddning vid doser över 140 mg/m².

Dosering

Multipelt myelom

Konventionell dos

Melfalan administreras ibland ensamt, ibland i kombination med andra cytotoxiska läkemedel.

Administrering av prednison har också inkluderats i ett antal behandlingar.

Vid användning som enda medel upprepas ett typiskt intravenöst doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m² kroppsytan) med lämpliga intervall (t.ex. en gång var fjärde vecka), förutsatt att det har skett en återhämtning av det perifera blodvärdet under denna period.

Hög dos

Vid högdosbehandling används engångsdoser om 100–200 mg/m² kroppsytan (cirka 2,5 till 5,0 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsytan är det nödvändigt att samtidigt ge hematopoetiska stamceller och/eller benmärgsstimulerande behandling.

Äggstockscancer

Vid användning intravenöst som enda medel har en dos på 1 mg/kg kroppsvikt (cirka 40 mg/m² kroppsytan) ofta administrerats med 4 veckors mellanrum.

Vid kombination med andra cytotoxiska läkemedel reduceras Melfalan SUN-dosen till 0,3–0,4 mg/kg kroppsvikt (12–16 mg/m² kroppsytan) och kan upprepas i intervall om 4–6 veckor.

Avancerat neuroblastom

Doser mellan 100 och 240 mg/m² kroppsytan (ibland uppdelade lika över tre på varandra följande dagar) tillsammans med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts antingen ensamma eller i kombination med strålbehandling och/eller andra cytotoxiska läkemedel.

Malignt melanom

I tidigt sjukdomsstadium har hypertermisk regional perfusion med melfalan använts som adjuvans i samband med operation och som palliativ behandling för avancerad men lokal sjukdom. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till facklitteraturen. Ett typiskt dosintervall för perfusion i övre extremiteter är 0,6–1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 0,8–1,5 mg/kg kroppsvikt.

Mjukdelssarkom

Hypertermisk regional perfusion med melfalan har använts vid hantering av alla stadier av lokaliserat mjukdelssarkom, vanligtvis i kombination med kirurgi. Ett typiskt dosintervall för övre perfusion i extremiteter är 0,6–1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 1–1,4 mg/kg kroppsvikt.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Melfalan, vid konventionell dosering, ges endast sällan till barn och doseringsriktlinjer kan inte anges. Melfalan i hög dos, i samband med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts vid neuroblastom hos barn och doseringsriktlinjer baserade på kroppsytan som kan användas.

Äldre patienter

Även om melfalan ofta används med konventionell dosering till äldre patienter finns det ingen specifik information som är tillgänglig för administrationen till denna patientgrupp. Erfarenheten av användning av höga doser melfalan till äldre patienter är begränsad. Man bör därför överväga att säkerställa att allmäntillstånd och organfunktion är tillfredsställande innan man använder en hög dos melfalan till äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion.

Melfalans clearance kan vara reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

För närvarande motiverar inte de tillgängliga farmakokinetiska uppgifterna en absolut rekommendation om dosreduktion vid administrering av melfalan till patienter med nedsatt njurfunktion, men det kan vara förnuftigt att använda en reducerad dos till en början tills tolerans upprättas. När melfalan används vid konventionell intravenös dosering (8-40 mg/m² kroppsytta) rekommenderas att initialdosen minskas med 50 % och efterföljande dosering bestäms enligt graden av hematologisk undertryckning.

För höga intravenösa doser av melfalan (100 till 240 mg/m² kroppsytta), beror behovet av dosreduktion på graden av nedsatt njurfunktion, om hematopoetiska stamceller har givits eller ej och på terapeutiska behov. Som en vägledning, är en dosreduktion på 50 % vanlig för behandling med höga doser av melfalan utan hematopoetisk stamcellsräddning hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

En hög dos av melfalan med hematopoetisk stamcellsräddning har använts framgångsrikt även till dialysberoende patienter med njurinsufficiens i slutstadiet. Konsultera relevant litteratur för ytterligare detaljer.

Tromboemboliska händelser

För patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason har en ökad risk för tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.8). Särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer bör antitrombotiska profylaktiska åtgärder övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tromboprophylax ska administreras under minst de första 5 månaderna av behandlingen, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer. Beslut om att vidta åtgärder för trombosprofylax ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen sättas ut och standardbehandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer till den tromboemboliska händelsen har behandlats, kan melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason återinsättas med den ursprungliga dosen efter en bedömning av nytta-risk. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandling under behandlingen med melfalan.

Administreringssätt

För intravenös administrering rekommenderas att melfalan injiceras långsamt i en snabb infusionslösning via en svabbad injektionsport. Om direkt injektion i en snabb infusion inte är lämplig kan melfalan administreras utspädd i en infusionspåse.

Försiktighet bör vidtas för att undvika eventuell extravasering av melfalan och i fall av dålig perifer venös tillgång, bör hänsyn tas till användningen av en central venkateter.

Om en hög dos melfalan administreras med eller utan autolog benmärgstransplantation rekommenderas administrering via en central venkateter. Med tanke på de risker som är involverade och nivån på den stödjande vården som krävs (se avsnitt 4.4), ska administrationen av melfalan i höga doser begränsas till specialistcentra, med lämpliga anläggningar och endast utföras av erfarna läkare.

När det gäller regional arteriell perfusion bör man konsultera litteraturen för detaljerad information om metodiken.

Skydda patienten under intravenös administrering mot yttre kontakt med melfalanlösningen för injektion/ infusion (se avsnitt 4.4).

Injektion/infusion

För anvisningar om beredning och, om tillämpligt, utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Efter beredning ska produktens utseende vara en klar lösning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan är ett cytotoxiskt läkemedel som tillhör den allmänna klassen av alkyleringsmedel. Det ska endast ordinerar av läkare som har erfarenhet av hantering av elakartade sjukdomar med sådana medel. Liksom vid all hög doserad kemoterapi bör försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra tumörlyssyndrom.

Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte.

Ögon, hud och slemhinnor hos patienterna måste skyddas mot kontakt med melfalanlösningen för injektion/ infusion eller rekonstituerad lösning.

Eftersom melfalan är myelosuppressivt är frekventa kontroller av blodvärdet nödvändiga under behandlingen och dosen bör fördröjas eller justeras vid behov.

Melfalan kan orsaka lokal vävnadsskada, om extravasation inträffar och följaktligen bör den inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven.

Hos patienter som får en hög dos melfalan bör hänsyn tas till den profylaktiska administreringen av anti-infektionsmedel och administrering av blodprodukter efter behov. Man bör utvärdera adekvat allmäntillstånd och organfunktion innan man använder en hög dos melfalan.

Melfalan ska användas med försiktighet hos patienter som nyligen genomgått strålbehandling eller kemoterapibehandling med tanke på den ökade benmärgstoxiciteten.

Som med all cytotoxisk kemoterapi bör adekvata preventiva försiktighetsåtgärder vidtas när endera parten tar melfalan upp till tre månader efter behandlingens slut. För äggstockscancer rekommenderas icke-hormonella preventivmedel.

Övervakning

Eftersom melfalan är ett potent myelosuppressivt läkemedel, är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodvärdet för att undvika risken för svår myelosuppression och risken för irreversibel benmärgsaplasi. Antalet blodkroppar kan fortsätta sjunka efter avslutad behandling, så vid första tecken på en onormalt stor minskning av leukocyt- eller trombocytantalet ska därför behandlingen avbrytas tillfälligt.

Förekomsten av diarré, kräkningar och stomatit blir den dosbegränsande toxiciteten hos patienter som får höga intravenösa doser av melfalan i samband med autolog benmärgstransplantation.

Förbehandling med cyklofosfamid verkar minska de gastrointestinala effekter som orsakas av höga doser melfalan. För mer information, se facklitteraturen.

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan vara reducerat hos patienter med nedsatt njurfunktion vilka också även kan ha uremisk benmärgssuppression. Dosreduktion kan därför vara nödvändig (se avsnitt 4.2). Se avsnitt 4.8 för biverkningar i form av förhöjd nivå av urea i blodet. Patienter med nedsatt njurfunktion bör noggrant övervakas för tecken på överdosering.

Tromboemboliska händelser

Patienter som behandlas med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason har en ökad risk för tromboemboliska händelser. (se avsnitt 4.8). Speciellt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer bör antitrombotiska profylaktiska åtgärder beaktas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Mutagenicitet

Melfalan är mutagent hos djur och kromosomavvikelser har observerats hos patienter som behandlas med läkemedlet.

Carcinogenicitet (andra primära maligniteter)

Melfalan har rapporterats vara leukemogen. Det har rapporterats om akut leukemi som uppträder efter behandling med melfalan för sjukdomar som amyloidos, malignt melanom, multipelt myelom, makroglobulinemi, köldagglutinin syndrom och äggstockscancer.

En jämförelse mellan patienter med äggstockscancer som fick alkyleringsmedel med dem som inte visade att användningen av alkyleringsmedel, inklusive melfalan, ökade incidensen av akut leukemi signifikant.

Den leukemogena risken måste balanseras mot den potentiella terapeutiska nyttan vid bedömning av användning av melfalan.

Solida tumörer

Användning av alkylerande medel har kopplats samman med utvecklingen av andra primära maligniteter (SPM). Särskilt melfalan i kombination med lenalidomid och prednison och, i mindre utsträckning, talidomid och prednison har förknippats med en ökad risk för solid SPM hos äldre nydiagnostiserade patienter med multipelt myelom.

Patientens egenskaper (t.ex. ålder, etnicitet), primär indikation och behandlingsmodaliteter (t.ex. strålbehandling, transplantation) samt miljöriskfaktorer (t.ex. tobaksbruk) bör utvärderas före administrering av melfalan.

5 % etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 5 % etanol (alkohol), motsvarande 10 ml öl eller 2,4 ml vin. Skadlig för dem som lider av alkoholism. Ska övervägas när det gäller gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller propylenglykol. Kan ge liknande symtom som alkohol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande vacciner

Vaccination med levande vaccin rekommenderas inte till patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4).

Nalidixinsyra

Nalidixinsyra tillsammans med höga doser av intravenös melfalan har orsakat dödsfall hos barn beroende på hemorragisk enterokolit. Kombinerad behandling av melfalan med nalidixinsyra bör undvikas.

Busulfan

För regimen busulfan-melfalan har det i den pediatrika populationen förekommit rapporter om att administrering av melfalan inom 24 timmar efter senaste administrering av oralt busulfan kan påverka utvecklingen av toxicitet.

Ciklosporin

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos benmärgstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan i hög dos och som därefter erhållit ciklosporin för att förhindra graft-versus-host-disease (GVHD).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor i fertil ålder

Liksom vid alla cytotoxiska behandlingar ska manliga och kvinnliga patienter som använder Melfalan SUN använda effektiva och pålitliga preventivmetoder fram till tre månader efter att behandlingen har avslutats. Användning av hormonella preventivmedel bör undvikas vid äggstockscancer.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användningen av melfalan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Riskerna för människor är inte kända, men på grund av de mutagena egenskaperna och den strukturella likheten hos melfalan med kända teratogena föreningar är det möjligt att melfalan kan inducera medfödda missbildningar hos avkomman hos behandlade patienter. Melfalan ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med melfalan.

Amning

Det är inte känt om melfalan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av dess mutagena egenskaper är Melfalan SUN kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Alkeran orsakar hämning av äggstocksfunktion och amenorré i ett stort antal premenopausala kvinnor. Vissa djurstudier indikerar att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesisen (se avsnitt 5.3). Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter. Det rekommenderas att män som behandlas med melfalan inte blir pappa under behandlingen samt upp till 3 månader därefter och att de diskuterar möjligheten att lagra sperma före behandlingen på grund av risken för irreversibel infertilitet på grund av melfalan-behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av melfalanbehandling på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Baserat på den farmakologiska profilen förväntas inte en sådan effekt. Vid rådgivning av patienter som behandlats för malign sjukdom rekommenderas att överväga det allmänna hälsotillståndet.

4.8 Biverkningar

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas som stöd för att bestämma förekomsten av biverkningar. Biverkningar kan variera beroende på indikation och dos som erhållits och även när de ges i kombination med andra terapeutiska medel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$ och $< 1/10$, ovanliga $\geq 1/1000$ och $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\,000$ och $< 1/1000$, mycket sällsynta $< 1/10\,000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	sekundär akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	benmärgsdepression som leder till leukopeni, trombocytopeni, neutropeni och anemi
	Sällsynta	hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	allergiska reaktioner ¹ (se problem med huden och den subkutana vävnaden)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående, kräkningar och diarré, stomatit vid hög dos
	Sällsynta	stomatit vid konventionell dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	hepatiska störningar som sträcker sig från onormala leverfunktionstest till kliniska manifestationer såsom hepatit och gulsot; veno-ocklusiv sjukdom efter högdosbehandling
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	alopecia vid hög dos
	Vanliga	alopeci vid normal dos
	Sällsynta	makulopapulära utslag och klåda (se Immunsystemet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv ²	Mycket vanliga	muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
	Vanliga	kompartmentssyndrom
	Ingen känd frekvens	muskelnekros, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Vanliga	förhöjt blodurea ³
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	azoospermi, amenorré
Blodkärl ⁴	Ingen känd frekvens	djup ventrombos och lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi

¹Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, hudutslag och anafylaxi har rapporterats som mindre vanliga reaktioner, både i början och under behandlingen (särskilt efter intravenös administrering). Hjärtstillestånd har också rapporterats sällan i samband med sådana händelser

²Endast med infusion av melfalan efter administrering av regional perfusion i extremiteter

³Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador

⁴De kliniskt betydelsefulla biverkningar som är associerade med behandling med melfalan i kombination med talidomid och prednison eller dexametason samt i mindre omfattning melfalan med lenalidomid och prednison innefattar djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Gastrointestinala effekter, inklusive illamående, kräkningar och diarré är de mest sannolika tecknen på akut överdosering *per os*. De omedelbara effekterna av akut intravenös överdosering är illamående och kräkning. Skada på gastrointestinala mukosan kan också uppstå, och diarré, ibland hemorragisk, har rapporterats efter överdosering. Den huvudsakliga toxiska effekten benmärgshämning som leder till leukopeni, trombocytopeni och anemi.

Behandling

Allmänt understödande åtgärder och lämpliga blod- och blodplättstransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning övervägas. Behandling med anti-infektionsmedel och hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen känd antidot. Efter överdosering ska blodbilden följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdoseringen tills dess det finns tecken på återhämtning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska och immunomodulerande medel, antineoplastiska medel, alkaliska ämnen, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03.

Verkningsmekanism

Melfalan är ett dubbelfunktionellt alkylerande medel. Bildningen av karboniumintermediärer från vardera av de två bis-2-kloretylgrupperna möjliggör alkylering genom kovalent bindning med 7-kväve från guanin i DNA, varvid korsbindning mellan de båda DNA-strängarna uppstår och cellreplikationen upphör.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av melfalan *per os* är mycket variabel med avseende på både tiden till den första uppkomsten av läkemedlet i plasman och den högsta plasmakoncentrationen.

I studier av den absoluta biotillgängligheten för melfalan, varierade den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten mellan 56 och 85 %.

Intravenös administrering kan användas för att undvika den variabilitet i absorptionen som är förknippad med myeloablative behandling.

Distribution

Melfalans plasmaproteinbindningsgrad har rapporterats variera från 69-78 %. Det finns bevis som pekar på att proteinbindningen är linjär i de plasmakoncentrationer som vanligtvis erhålls vid normaldosering, men kan bli koncentrationsberoende vid de plasmakoncentrationer som observerats efter högdosbehandling. Serumalbumin är det huvudsakliga bindningsprotein och står för cirka 55-60% av proteinbindningen, medan cirka 20 % binds till α_1 -syra glykoprotein. Dessutom har melfalanbindningsstudier påvisat förekomsten av en irreversibel komponent som kan hänföras till alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter administrering av en 2-minuters infusion av doser på mellan 5 och 23 mg/m² kroppsyta (cirka 0,1-0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var distributionsvolymen vid steady state och centralt kompartment $29,1 \pm 13,6$ liter respektive $12,2 \pm 6,5$ liter.

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser mellan 70 och 200 mg/m² kroppsyta som en 2- till 20-minuters infusion, var de genomsnittliga fördelningsvolymerna vid steady state och centralt kompartment $40,2 \pm 18,3$ liter respektive $18,2 \pm 11,7$ liter.

Melfalan uppvisar en begränsad penetration av blod-och hjärnbarriären. I flera studier av vuxna patienter återfanns ingen mätbar koncentration av läkemedlet i cerebrospinalvätskan. Låga koncentrationer (~ 10 % av plasmakoncentrationen) observerades i en enda högdosstudie på barn.

Biotransformation

Data *in vivo* och *in vitro* pekar på att spontan nedbrytning snarare än enzymatisk metabolism är den viktigaste bestämningsfaktorn för läkemedlets halveringstid hos människor.

Eliminering

Hos 13 patienter som fick melfalan *per os* med 0,6 mg/kg kroppsvikt var plasmavärdet för eliminering av halveringstiden 90 ± 57 minuter och 11 % av läkemedlet återfanns i urinen under 24 timmar.

Hos 8 patienter som fick en singel bolusdos på 0,5-0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och terminala halveringstiden $7,7 \pm 3,3$ respektive $108 \pm 20,8$ minuter. Efter injektion av melfalan detekterades monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan i patientens plasma och nådde toppnivåer vid cirka 60 min. och 105 min. En liknande halveringstid på 126 ± 6 min sågs när melfalan tillsattes till patientens serum *in vitro* (37° C), vilket tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymisk metabolism kan vara den viktigaste bestämningsfaktorn av läkemedlets halveringstid hos människor.

Efter administrering av en två-minuters infusion av doser från 5 till 23 mg/m² kroppsyta (ca 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipel myelom var den sammanlagda initiala och slutliga halveringstiden, $8,1 \pm 6,6$ min respektive $76,9 \pm 40,7$ min. Ett medelclearance på $342,7 \pm 96,8$ ml/min. noterades.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m² kroppsyta) med forcerad diures visade sig de initiala och terminala halveringstiderna vara $6,5 \pm 3,6$ respektive $41,4 \pm 16,5$ min. Initiala och terminala halveringstider på $8,8 \pm 6,6$ min respektive $73,1 \pm 45,9$ min registrerades hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsyta i form av en infusion på 2 till 20 minuter. Medelclearance var $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

Efter hypertermisk (39° C) perfusion av underbenen med 1,75 mg/kg kroppsvikt upptogs genomsnittliga initiala och slutliga halveringstider på $3,6 \pm 1,5$ minuter respektive $46,5 \pm 17,2$ minuter

hos 11 patienter med framskridet malignt melanom. Ett medelclearance på $55,0 \pm 9,4$ ml/min. registrerades.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Melfalans clearance kan minska vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

Ingen korrelation har påvisats mellan ålder och melfalans clearance, inte heller mellan ålder och melfalans terminala elimineringshalveringstid (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Melfalan är ett cytostatiskt medel och mutageniciteten har därför inte undersökts grundligt i prekliniska studier. Melfalan var mutagen *in vivo* och orsakade kromosomavvikelser. Klinisk information om eventuell toxicitet hos melfalan finns i avsnitt 4.4 och 4.6.

Reproduktionstoxicitet och fertilitet

Melfalan var teratogen hos råttor efter exponering vid enstaka doser vid reproduktionstoxicitetsstudier. I reproduktionstoxicitetsstudier med upprepade doser var melfalan toxisk för mödrar och inducerade medfödda missbildningar, intrauterin död, tillväxtnedgång och störd utveckling.

En enstaka dos av melfalan hos hanmöss inducerade cytotoxicitet och kromosomavvikelser i spermacellerna. Hos honmöss observerades en minskning av antalet födda möss per kull. Efter återhämtning minskade antalet valpar per kull också med tiden, vilket var relaterat till ett minskat antal folliklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Saltsyra

Povidon

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Natriumcitrat

Propylenglykol

Etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Melfalan SUN är inte kompatibelt med infusionslösningar innehållande dextros och det rekommenderas att ENDAST en intravenös infusion med natriumklorid 0,9 % vikt/volym används.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 1 timme vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar. En eventuellt oanvänd del ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

Klar glasflaska med brombutylgummipropp och aluminiumkrage med flip-top-lock av plast.
Förpackningsstorlek: en injektionsflaska innehållande 50 mg melfalan.

Vätska

Klar glasflaska med brombutylgummipropp och aluminiumkrage med flip-top-lock av plast.
Förpackningsstorlek: en injektionsflaska innehållande 10 ml spädningsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Säker hantering av Melfalan SUN:

Melfalan SUN ska förberedas för administrering av en utbildad person som är bekant med dess egenskaper och krav för säker hantering. Se lokala cytotoxiska riktlinjer innan du börjar. För anvisningar om beredningen, se avsnitt 4.2.

Melfalan SUN bör beredas för användning i apotekets aseptiska utrymme utrustad med ett lämpligt vertikalt laminärt flödesskåp. Om en sådan anläggning inte är tillgänglig kan annat specialutrustat rum på en avdelning eller klinik användas.

Personalen som förbereder eller hanterar Melfalan SUN ska bära följande skyddsklädsel:

Engångshandskar av kirurgisk latex eller polyvinylklorid av lämplig kvalitet (gummihandskar är inte tillräckliga).

Kirurgisk ansiktsmask av lämplig kvalitet

Skyddsglasögon eller glasögon som ska tvättas noggrant med vatten efter användningen

Engångsförkläde

I en aseptisk anläggning krävs annan lämplig klädsel.

Eventuellt spill ska hanteras omedelbart (av personal som bär lämplig skyddsklädsel), genom att torka med fuktiga pappershanddukar som är placerade i en högriskavfallssäckar efter användning och bortskaffas i enlighet med gällande lokal lagstiftning. Förorenade ytor ska tvättas med stora mängder vatten.

Om Melfalan SUN-lösningen skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och en stor mängd kallt vatten. I sådana fall kan det vara klokt att söka läkarvård.

Vid kontakt med ögonen ska man OMEDELBART skölja med ett ögonbad av natriumklorid med omedelbart efterföljande läkarvård. Om natriumkloridlösning inte är tillgänglig kan stora volymer vatten användas.

Personal som är gravid eller försöker bli gravid bör inte hantera Melfalan SUN.

Framställning av melfalanlösning

Melfalan SUN bör beredas vid 25° C genom att man rekonstruerar det frystorkade pulvret/kakan med spädningsvätskan som levereras ingår.

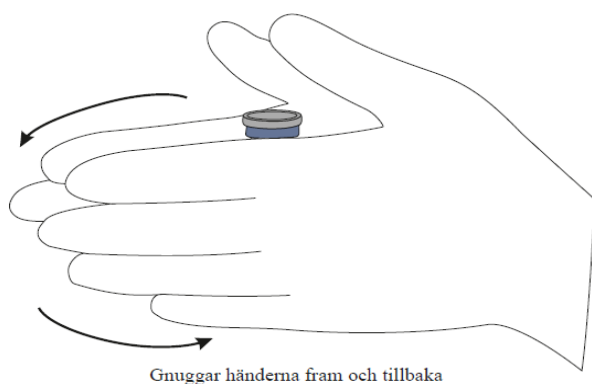
Beredning

Det är viktigt att både det frystorkade pulvret /kakan och spädningsvätskan som ingår har rumstemperatur innan rekonstitutionen påbörjas.

10 ml av spädningsvätskan bör tillsättas snabbt som en enda mängd i flaskan innehållande det frystorkade pulvret och omedelbart skakas kraftigt (i ca 1 minut) tills en klar lösning, utan synliga partiklar, erhålls.

Om den resulterande lösningen är disig kan ytterligare gnuggning av injektionsflaskan mellan handflatorna i några minuter bidra till att få en klar lösning. Uppvärmning av spädningsmedlet i handen kan underlätta rekonstitueringen.

Se bilden nedan för gnuggning mellan händerna,



Varje injektionsflaska måste rekonstitueras individuellt på detta sätt. Den resulterande lösningen innehåller motsvarande 5 mg per ml vattenfritt melfalan och har ett pH-värde på cirka 6,5.

Injektionsflaskans storlek	Volym av spädningsvätskan som ska tillsättas till flaskan	Ungefärlig tillgänglig volym	Nominell koncentration per ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Melfalan-lösningen har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användning.

Den rekonstituerade lösningen ska inte kylas, eftersom det kommer att orsaka utfällning.

Blandning

Dra, med en ny 10 ml spruta, omedelbart upp den rekonstituerade lösningen med en koncentration av 5 mg/ml vattenfri melfalan ur den rekonstituerade ampullen och tillsätt detta i infusionspåsen innehållande 9 mg/ml natriumklorid intravenös infusion. Blanda denna utspädda lösning noggrant med manuell rotation för att ge en nominell koncentration av 0,45 mg/ml vattenfri melfalan.

När melfalan späds ut ytterligare i en infusionsvätska får det en reducerad stabilitet och graden av nedbrytning ökar snabbt med ökande temperatur. Om melfalan infunderas vid en temperatur av cirka 25° C, får den totala tiden från beredning av injektionsvätskan till slutförandet av infusionen inte överstiga 1,5 timmar.

Melfalan är inte kompatibel med infusionslösningar innehållande glukos och det rekommenderas att endast en intravenös infusion med 9 mg/ml natriumklorid används.

Om någon synlig grumlighet eller kristallisation uppträder i de rekonstituerade eller utspädda lösningarna, måste beredningen kasseras.

Bortskaffande

Eventuell lösning som inte använts efter 1 timme bör kasseras enligt gällande riktlinjer för hantering och bortskaffande av cytotoxiska läkemedel.

Kassering av skarpa föremål, såsom nålar, sprutor, administreringssatser och ampuller bör ske i styva behållare märkta med lämplig varningsförsegling. Personer som är involverade i bortskaffandet bör vara medvetna om de försiktighetsåtgärder som måste följas och materialet bör förstöras genom förbränning, om det är lämpligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2018-07-09
Datum för förnyat godkännande: 2023-04-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-30