

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Melphalan Macure 50 mg pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller melfalanhydroklorid motsvarande 50 mg melfalan.

En injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 10 ml vätska.

Efter beredning innehåller en milliliter av den beredda lösningen 5 mg/ml melfalan.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Efter beredning innehåller en injektionsflaska 53,5 mg natrium, 0,4 g etanol och 6,2 g propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Pulver: vitt till blekgult frystorkat pulver.

Vätska: klar färglös vätska, fri från synliga partiklar.

Den rekonstituerade lösningen har ett pH på mellan 6,0 och 7,0.

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 i ensamt eller i kombination med andra cytotoxiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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. Eftersom melfalan är ett myelosuppressivt

läkemedel är det nödvändigt med frekventa kontroller av blodstatus under behandlingen, och doseringen ska skjutas upp eller justeras om det behövs (se avsnitt 4.4).

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

Tromboemboliska händelser

Melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason är associerat med en ökad risk för venös tromboembolism (främst djup ventrombos och lungemboli). Tromboprophylax ska administreras under minst de första 5 månaderna av behandlingen, särskilt hos patienter med ytterligare trombotiska riskfaktorer. Beslut om att vidta åtgärder för tromboprophylax 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.

Dosering

Vuxna

Intravenöst

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.

För intravenös administrering rekommenderas att melfalan injiceras långsamt i en pågående infusion med hög flödeshastighet via en rengjord 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 användning av en central venkateter övervägas.

Multipelt myelom

Konventionell dos

Melfalan administreras ibland ensamt, ibland i kombination med andra cytotoxiska läkemedel, i doser mellan 8 mg/m² kroppsytta och 30 mg/m² kroppsytta, med intervaller på 2-6 veckor. Administrering av prednison har också inkluderats i ett antal behandlingsregimer. För detaljerad information om behandlingsprotokoll hänvisas till facklitteraturen.

Vid användning som enda medel upprepas ett typiskt intravenöst doseringsschema med 0,4 mg/kg kroppsvikt (16 mg/m² kroppsytta) 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 i allmänhet intravenösa engångsdoser om 100-200 mg/m² kroppsytta (cirka 2,5 till 5,0 mg/kg kroppsvikt). Vid doser överstigande 140 mg/m² kroppsytta är det dock nödvändigt att samtidigt ge hematopoetiska stamceller och/eller benmärgsstimulerande behandling. Vid nedsatt njurfunktion ska dosen minskas med 50 %. Eftersom höga doser av Melfalan Macure medför kraftig myelosuppression bör behandlingen endast utföras vid specialistkliniker med lämplig utrustning, och den måste administreras av erfarna läkare (se avsnitt 4.4).

Framskriden äggstockscancer

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

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

Avancerat neuroblastom

Doser mellan 100 och 240 mg/m² kroppsytta (ibland uppdelade lika över tre på varandra följande dagar) tillsammans med hematopoetisk stamcellsräddning, har använts antingen som monoterapi 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 den vetenskapliga litteraturen. 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 behandling av samtliga stadier av lokaliserat mjukdelssarkom, vanligtvis i kombination med kirurgi. För information om perfusionsteknik och dosering hänvisas till facklitteraturen. Ett typiskt dosintervall för övre extremiteter är 0,6-1,0 mg/kg kroppsvikt och för perfusion i nedre extremiteter 1-1,4 mg/kg kroppsvikt. Melfalan har också getts med aktinomycin D. För detaljerad information om doseringsregimer hänvisas till facklitteraturen.

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 kroppsytta kan användas.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

Äldre patienter

Även om melfalan ofta används med konventionell dosering till äldre patienter finns det ingen specifik information som är tillgänglig för administrering 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.

De begränsade data som är tillgängliga ger inget stöd för specifika rekommendationer om dosjusteringar för äldre patienter som behandlas med intravenöst melfalan. Gällande praxis för dosjusteringar baserat på den geriatriska patientens allmäntillstånd samt graden av myelosuppression som uppstått under behandlingen bör avgöra doseringen.

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 att efterföljande dosering bestäms enligt graden av hematologisk suppression.

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 samt 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 utan hematopoetisk stamcellsräddning rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. 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.

Se även stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Se stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Injektion/infusion

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

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

Melphalan Macure injektionslösning kan orsaka lokala vävnadsskador om extravasation inträffar, och därför ska det inte administreras genom direkt injektion i en perifer ven. Rekommendationen är att Melphalan Macure injektionslösning injiceras långsamt i en IV-infusion med hög flödes hastighet via en rengjord injektionsport eller genom en central venkateter.

Om en hög dos melfalan för injektion administreras med eller utan transplantation (autolog benmärgstransplantation, allogena eller hematopoetiska stamceller) rekommenderas administrering via en central venkateter, eftersom perifer administrering kan leda till extravasering med efterföljande lokala vävnadsskador (se avsnitt 4.4).

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Melfalan är ett cytotoxiskt läkemedel som tillhör den allmänna gruppen av alkyliserande medel.

Melfalan ska administreras under överinseende av specialistläkare inom onkologi som kan utföra regelbundna kontroller av kliniska, biokemiska och hematologiska effekter under och efter administreringen. Med tanke på de risker som behandlingen medför och den understödjande behandling som krävs bör administrering av höga doser Melphalan Macure för injektion endast utföras av erfarna läkare.

Liksom vid all hög doserad kemoterapi ska 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.

Patientens ögon, hud och slemhinnor måste skyddas mot kontakt med melfalanlösning för injektion/infusion eller rekonstituerad lösning.

Eftersom melfalan är myelosuppressivt är frekventa kontroller av blodstatus nödvändiga under behandlingen och dosen bör senareläggas eller justeras efter behov.

Melfalan kan orsaka lokal vävnadsskada vid extravasation och följaktligen ska melfalan 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 antiinfektiva medel och administrering av blodprodukter efter behov. Tillfredsställande allmäntillstånd och organfunktion bör säkerställas före användning av melfalan i högdos.

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

Som med all cytotoxisk kemoterapi ska lämpliga preventivmedel användas under och upp till tre månader efter behandlingens slut för manliga patienter och 6 månader för kvinnliga patienter som tar melfalan. Vid äggstockscancer rekommenderas icke-hormonella preventivmedel.

Övervakning

Benmärgsdepression (med leukopeni och trombocytopeni) är den huvudsakliga biverkningen. Tiden till maximal depression kan variera, och stor uppmärksamhet bör ägnas åt att följa upp blodstatusvärden såväl under som efter behandlingen för att minska risken för omfattande myelosuppression och irreversibel benmärgsaplasi. Eftersom antalet blodkroppar kan fortsätta sjunka efter avslutad behandling ska behandlingen tillfälligt avbrytas vid första tecken på en onormalt stor minskning av antalet leukocyter eller trombocyter.

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

Tromboemboliska händelser

Patienter som behandlas med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason har en ökad risk för djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.8). Risken bedöms vara störst under de första 5 månaderna av behandlingen, framför allt för patienter med ytterligare riskfaktorer för trombos (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi och trombos i anamnesen). Sådana patienter bör följas upp noggrant och åtgärder bör vidtas för att minimera alla riskfaktorer så långt det är möjligt. Rekommendationer om trombosprofylax och dosering/antikoagulationsbehandling finns i avsnitt 4.2.

Patienter och läkare rekommenderas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på tromboemboli. Patienten ska instrueras att söka vård om hen får symtom som andfåddhet, bröstsmärta och svullnad i armar eller ben. Om patienten drabbas av en tromboembolisk händelse måste behandlingen omedelbart 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 nytta-risk-bedömning. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela behandlingen.

Neutropeni och trombocytopeni

Äldre

En ökad frekvens av hematologiska toxiciteter, främst neutropeni och trombocytopeni, har observerats hos nydiagnostiserade äldre patienter med multipla myelom som behandlades med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason. Patienter och läkare uppmanas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödningar, inklusive petekier och näsblod, framför allt hos patienter som behandlas med de nämnda läkemedelskombinationerna (se avsnitt 4.8).

Mutagenicitet

Melfalan är mutagent hos djur och kromosomavvikelse har observerats hos patienter som behandlas med läkemedlet. Melfalan har också visats vara karcinogent hos djur (se avsnitt 5.3), och risken för liknande effekter bör beaktas vid utformning av den långsiktiga behandlingsplanen för patienten.

Hämning av äggstocksfunktionen och amenorré har rapporterats för ett signifikant antal premenopausala patienter. Vissa djurstudier har visat att Melfalan Macure kan ha negativ inverkan på spermatogenesis. Därför är det möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos manliga patienter.

Karcinogenicitet

Akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Liksom andra alkylerande medel har melfalan visats kunna vara leukemogent hos människa, framför allt hos äldre patienter efter långvarig kombinationsbehandling och strålbehandling.

Det har förekommit rapporter 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 alkylerande medel och patienter som inte fick alkylerande medel visade att användningen av alkylerande medel, inklusive melfalan, ökade incidensen av akut leukemi signifikant.

Vid nytta-riskbedömning av användning av melfalan måste den leukemogena risken vägas mot den potentiella terapeutiska nyttan av behandlingen, framför allt om man överväger användning av melfalan i kombination med talidomid eller lenalidomid och prednison, eftersom dessa kombinationer har visats kunna öka den leukemogena risken. Patienten måste därför undersökas enligt praxis av läkare före, under och efter behandlingen för att säkerställa att eventuell cancer upptäcks tidigt och att behandling kan sättas in vid behov.

Solida tumörer

Användning av alkylerande medel har kopplats till utveckling av en andra primär malignitet. I synnerhet melfalan i kombination med lenalidomid och prednison och, i mindre grad, talidomid och prednison har kopplats till ökad risk för en solid andra primär malignitet hos äldre patienter som nyligen diagnostiserats med multipla myelom.

Patientkaraktistika (t.ex. ålder, etnicitet), primär indikation och behandlingsmodaliteter (t.ex. strålbehandling, transplantation) samt miljöriskfaktorer (t.ex. tobaksbruk) ska utvärderas innan melfalan administreras. Risken måste vägas mot den eventuella nyttan med behandlingen när användning av melfalan övervägs.

Preventivmedel

Med anledning av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter som genomgår behandling med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason, är kombinerade p-piller inte att rekommendera. Om patienten för närvarande använder kombinerade p-piller bör de bytas ut mot ett annat effektivt preventivmedel, till exempel ovulationshämmande p-piller med endast progesteron (t.ex. desogestrel) eller en barriärmetod. Risken för venös tromboemboli kvarstår i 4-6 veckor efter utsättande av kombinerade p-piller.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion ska den initiala dosen av den intravenösa beredningen minskas med 50 %. Doseringen därefter ska fastställas utifrån det hematologiska svaret. Dessa patienter ska följas upp noggrant med avseende på uremisk benmärgssuppression. En tillfällig, signifikant förhöjning av blodurea har observerats under tidiga skeden av behandlingen hos myelompatienter med njurskador (se avsnitt 4.2 och 4.8).

5 % etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 5 % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 0,4 g per injektionsflaska.

Skadlig för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller propyleglykol vilket kan orsaka alkoholliknande symtom.

Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn som är yngre än 5 år.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 53,5 mg natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 2,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium) för vuxna.

Sju injektionsflaskor motsvarar lägsta antalet injektionsflaskor för vilka tröskelvärdet 17 mmol (391 mg) av natrium uppnås eller överskrids.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande vaccin

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

Nalidixinsyra

Nalidixinsyra tillsammans med höga doser av intravenöst melfalan har orsakat dödsfall hos barn på grund av hemorragisk enterokolit. Kombinationsbehandling med melfalan och nalidixinsyra ska undvikas.

Busulfan

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

Ciklosporin

Försämrad njurfunktion har rapporterats hos benmärgrstransplanterade patienter som behandlats med intravenöst melfalan och som därefter fått ciklosporin för att förhindra graft-versus-host-sjukdom.

Etanol: se stycket om propylenglykol i avsnitt 4.4 ovan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och fertila kvinnor

Liksom med alla cytotoxiska behandlingar ska män och kvinnor som använder melfalan använda effektiva och tillförlitliga preventivmetoder under och i tre månader (manliga patienter) eller sex

månader (kvinnliga patienter) efter att behandlingen har avslutats. användning av hormonella preventivmedel bör undvikas vid äggstockscancer.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av melfalan i 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 från behandlade patienter.

Melfalan ska inte användas under graviditet, framför allt inte under den första trimestern, såvida läkaren inte anser att det är absolut nödvändigt. I varje individuellt fall måste de potentiella riskerna för fostret vägas mot de förväntade fördelarna för modern.

Amning

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

Fertilitet

Melfalan orsakar hämning av äggstocksfunktion hos premenopausala kvinnor vilket leder till amenorré hos ett signifikant antal premenopausala patienter.

Djurstudier har visat att melfalan kan ha negativ inverkan på spermatogenesen (se avsnitt 5.3). Det är därför möjligt att melfalan kan orsaka tillfällig eller permanent sterilitet hos män.

Män som behandlas med melfalan får inte göra sin partner gravid under behandlingen och i ytterligare 3 månader därefter. Mannen bör också rådgöra med läkare om möjligheterna att lagra spermier innan behandlingen inleds, eftersom det finns en risk att behandlingen med melfalan leder till irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av melfalanbehandlingen på förmågan att framföra 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 för att ange frekvenser för biverkningar. Biverkningarnas incidens kan variera beroende på indikation och dos och om melfalan ges i kombination med andra läkemedel.

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 ¹ och anemi
	Sällsynta	Hemolytisk anemi
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet ² (se Hud och subkutan vävnad)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros (inklusive rapporterade dödsfall)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Vid hög dos: illamående, kräkningar och diarré, stomatit
	Sällsynta	Stomatit vid hög dos
Lever och gallvägar	Sällsynta	Lever sjukdom, från onormala levervärden till kliniska manifestationer som hepatit och gulsot; venoocklusiv sjukdom efter högdosbehandling
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci vid hög dos
	Vanliga	Alopeci vid konventionell dos
	Sällsynta	Makulopapulöst utslag och klåda (se även Immunsystemet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv ³	Mycket vanliga	Muskelatrofi, muskelfibros, myalgi, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
	Vanliga	Kompartmentsyndrom
	Ingen känd frekvens	Muskelnekros, rabdomyoly
Njurar och urinvägar	Vanliga	Förhöjd blodurea ⁴
	Mindre vanliga	Akut njurskada
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Azoospermi, amenorré
Blodkärl ⁵	Ingen känd frekvens	Djup ventrombos och lungemboli
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Subjektiv och övergående värmekänsla och/eller parestesi
	Vanliga	Slemhinneinflammation (mukosit)

¹En ökad frekvens av hematologiska toxiciteter, främst neutropeni och trombocytopeni, har observerats hos nydiagnostiserade äldre patienter med multipla myelom som behandlades med melfalan i kombination med lenalidomid och prednison eller talidomid och prednison eller dexametason (se avsnitt 4.4)

²Allergiska reaktioner mot melfalan som exempelvis urtikaria, ödem, hudutslag och anafylaxi har rapporterats med frekvensen Mindre vanliga, både i början och under behandlingen (särskilt efter intravenös administrering). Hjärtstillstånd har också rapporterats sällan i samband med sådana händelser.

³Endast med infusion av melfalan efter administrering av regional perfusion i extremiteter.

⁴Tillfällig signifikant förhöjning av blodurea har förekommit i tidiga skeden av melfalanbehandling hos myelompatienter med njurskador.

⁵De 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Behandling

Allmänt understödjande åtgärder och lämpliga blod- och trombocyttransfusioner ska om nödvändigt sättas in och sjukhusinläggning övervägas. Behandling med antiinfektiva medel och hematologiska tillväxtfaktorer ska övervägas.

Det finns ingen specifik antidot. Efter överdosering ska blodstatus följas noggrant i åtminstone fyra veckor efter överdoseringen tills dess att det tecken på återhämtning ses.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, alkylerande medel, kvävesenapsgasanaloger, ATC-kod: L01AA03

Verkningsmekanism

Melfalan är ett dubbelfunktionellt alkylerande medel med vissa immunsupprimerande egenskaper. 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 peroralt melfalan är mycket varierande både med avseende på tiden till att läkemedlet först konstateras i plasma och den högsta plasmakoncentrationen.

I studier av absolut biotillgänglighet 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 myeloablativ behandling.

Distribution

Melfalan uppvisar måttlig plasmaproteinbindning med en rapporterad bindningsgrad på mellan 69 och 78 %. Det finns belegg för 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 bindningsproteinet och står för cirka 55 till 60 % av proteinbindningen, medan cirka 20 % binds till surt alfa-1-glykoprotein (orosomukoid). 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 kroppsytta (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 ± 13,6 liter respektive 12,2 ± 6,5 liter.

Hos 28 patienter med olika maligniteter som fick doser mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytta som en 2- till 20-minutersinfusion var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state och centralt kompartment 40,2 ± 18,3 liter respektive 18,2 ± 11,7 liter.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion i de nedre extremiteterna med melfalan med 1,75 mg/kg kroppsvikt till 11 patienter med avancerat malignt melanom var genomsnittlig distributionsvolym vid steady state och centralt kompartment 2,87 ± 0,8 liter respektive 1,01 ± 0,28 liter.

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

Metabolism

Data *in vivo* och *in vitro* tyder på att spontan nedbrytning snarare än enzymatisk metabolism är den viktigaste bestämningsfaktorn för melfalans halveringstid hos människa.

Metaboliterna monohydroxymelfalan och dihydroxymelfalan har påvisats i plasma, med toppnivåer uppmätta efter 60 minuter respektive 105 minuter.

Eliminering

Hos 13 patienter som fick peroralt melfalan 0,6 mg/kg kroppsvikt var genomsnittlig terminal halveringstid i plasma 90 ± 57 minuter och 11 % av läkemedlet återfanns i urinen under 24 timmar.

Hos 8 patienter som fick en engångs bolusdos på 0,5-0,6 mg/kg kroppsvikt var den initiala och terminala halveringstiden 7,7 ± 3,3 respektive 108 ± 20,8 minuter. Efter en tvåminuters infusion av doser mellan 5 och 23 mg/m² kroppsytta (cirka 0,1 till 0,6 mg/kg kroppsvikt) till 10 patienter med äggstockscancer eller multipelt myelom var de initial och terminal halveringstid 8,1 ± 6,6 respektive 76,9 ± 40,7 minuter. Genomsnittlig clearance var 342,7 ± 96,8 ml/min.

Hos 15 barn och 11 vuxna som fick höga doser melfalan intravenöst (140 mg/m² kroppsytta) med forcerad diures visade sig initial och terminal halveringstid vara 6,5 ± 3,6 respektive 41,4 ± 16,5 min. Initial och terminal halveringstid var 8,8 ± 6,6 min respektive 73,1 ± 45,9 min hos 28 patienter med olika maligniteter och som fick doser på mellan 70 och 200 mg/m² kroppsytta som en 2- till 20-minutersinfusion. Genomsnittlig clearance var 581,5 ± 182,9 ml/min.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion i de nedre extremiteterna med 1,75 mg/kg kroppsvikt till 11 patienter med avancerat malignt melanom var genomsnittlig initial och terminal halveringstid 3,6 ± 1,5 min respektive 46,5 ± 17,2 min. Genomsnittlig clearance var 55,0 ± 9,4 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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 mutagent hos djur.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på råttor påvisades embryoletala och teratogena effekter efter intraperitoneal engångsinjektion av melfalan med en dos på 0,48 gånger maximal rekommenderad human dos (MRHD). Medfödda missbildningar förekom, inklusive missbildningar i hjärnan (underutveckling, deformation, ryggmärgshinnebräck och hjärnbräck) och ögat (anoftalmi och mikroftalmi), reduktion av underkäke och svans samt leverbräck. Ett stort antal fosterförluster inträffade och fostermissbildningar observerades efter exponering för en minimidos om 0,48 gånger MRHD respektive 0,81 gånger MRHD på dag 6 respektive 9 och 13. En engångsdos om 2,42 gånger MRHD på dag 12 till 14 ledde till embryoletalitet (30 %) men inte till fostermissbildningar (se avsnitt 4.6).

Fertilitetsstudier

Hos möss som fått melfalan på kliniskt relevanta exponeringsnivåer påvisades reproduktionseffekter som ansågs bero på cytotoxicitet i specifika stadier för manliga könsceller, samt induktion av dominanta letala mutationer och ärftliga translokationer i postmeiotiska könsceller, särskilt i spermatider från mellanstadium till sent stadium.

Honor fick melfalan på kliniskt relevanta exponeringsnivåer och fick därefter bo tillsammans med en obehandlad hane under större delen av sin reproduktiva livslängd. En uttalad minskning av kullstorleken observerades inom det första intervallet efter behandling, åtföljt av en i det närmaste fullständig återhämtning. Därefter sågs en gradvis minskning av kullstorleken. Detta skedde simultant med en minskning av andelen produktiva honor, ett fynd som var associerat med en inducerad minskning av antalet små folliklar (se avsnitt 4.6).

Gentoxicitet

Melfalan har testats för gentoxicitet i ett antal korttidsmodeller, såväl *in vitro* som *in vivo*.

Intraperitoneal administrering av melfalan till möss med doser på 0,10-3,25 gånger MRHD ökade frekvenserna av dominanta letala mutationer, kromosomavvikelser, systerkromatidutbyte, defekta mikrokärnor och DNA-strängbrott.

De mutationer som observerades härrörde främst från stora deletioner i post-spermatogoniala celler, medan andra typer av mutagena mekanismer dominerade i de spermieproducerande cellerna.

Dessa *in vivo*-data stöds av *in vitro*-studier som visar att cellodlingar med melfalan (i koncentrationer från 0,1 till 25 μ M) också inducerade DNA-skador.

Dessutom inducerades aneuploidi och könslänkade recessiva mutationer hos fruktflugor (*drosophila*), liksom mutationer hos bakterier. Positiva resultat sågs för alla stammar i Ames test vid koncentrationer på 200 μ g/platta och högre. Melfalans mutagena aktivitet ökade trefaldigt i närvaro av S9-metaboliserande preparat i levern, vilket var oväntat eftersom melfalan inte anses behöva leveraktivering för att ge en cytotoxisk effekt.

Karcinogenicitet

Melfalan är ett direktverkande alkyliserande medel som är karcinogent via en genotoxisk mekanism, vilket har tillräckligt stöd av djurstudier.

Utveckling av neoplastiska tumörer hos råttor rapporterades efter intraperitoneal administrering av melfalan med doser på 0,15-1,61 gånger MRHD. Hos möss observerades karcinogen potential med doser på 0,02-1,39 gånger MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Povidon

Saltsyra, utspädd (för pH-justering)

Vätska

Natriumcitrat (dihydrat)

Propylenglykol

Etanol

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Melfalan får inte blandas med infusionslösningar innehållande glukos och det rekommenderas att endast använda natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

6.3 Hållbarhet

Oöppnat pulver och oöppnad vätska 3 år

Beredd lösning: Efter beredning ska läkemedlet används omedelbart. Överbliven lösning kastas. Melfalan har begränsad hållbarhet och nedbrytningshastigheten ökar snabbt med stigande temperatur.

Beredd och ytterligare utspädd infusionsvätska, lösning: Tiden från början av beredningen till dess att infusionen avslutats ska inte överstiga 1,5 timmar vid rumstemperatur (cirka 25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en fluorerad polymerbelagd bromobutylgummipropp och ett orangefärgat flip off-lock av aluminium/polypromen. Det är möjligt att injektionsflaskor har eller inte har krymphylsa.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska 50 mg melfalan

Vätska:

Injektionsflaska av klart typ I-glas, förseglad med en fluorerad polymerbelagd bromobutylgummipropp och ett orangefärgat flip off-lock av aluminium/polypromen.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska innehållande 10 ml.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar och övrig hantering

Riktlinjer för korrekt hantering och kassering av cytotoxiska läkemedel ska följas:

- Personal ska instrueras i hur läkemedlet ska beredas.
- Gravida kvinnor ska inte hantera detta läkemedel.

- Vid beredning av läkemedlet ska personalen använda lämpliga skyddkläder och ansiktsmask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- All utrustning som används för administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska kastas i behållare för kontaminerat avfall för högtemperaturförbränning. Spill kan sköljas bort med stora mängder vatten.

Om melfalan av misstag kommer i ögonen, skölj omedelbart med koksaltlösning eller rikliga mängder vatten. Kontakta sedan läkare omedelbart. Vid kontakt med huden, tvätta omedelbart berörda områden med tvål och rikligt med kallt vatten. Kontakta sedan läkare omedelbart. Eventuellt spill ska omedelbart torkas upp med en fuktig pappershandduk, som sedan kasseras enligt gällande säkerhetsföreskrifter. Förorenade ytor ska tvättas med stora mängder vatten.

Beredning

Melfalan ska beredas vid rumstemperatur (cirka 25 °C), genom rekonstituering av pulvret i den medföljande spädningsvätskan.

Det är viktigt att både pulvret och vätskan som tillhandahålls är vid rumstemperatur (cirka 25 °C) innan rekonstituering påbörjas.

10 ml lösning ska tillsättas snabbt som en enda mängd till injektionsflaskan innehållande pulvret med hjälp av en spruta med en steril nål. Vid rekonstituering ska en 21 G eller större nål användas för att tränga igenom injektionsflaskans propp. För jämn och effektiv penetrering ska nålen stickas in vinkelrätt mot proppen, inte för snabbt eller med för stor kraft och utan att vrida. Skaka omedelbart injektionsflaskan kraftigt (i cirka 5 minuter) tills en klar lösning, utan partiklar, erhålls. Snabb tillsättning av vätska omedelbart följt av kraftig omskakning är viktig för korrekt upplösning av pulvret.

När det kombinerade innehållet skakas bildas avsevärda mängder av mycket små luftbubblor. Dessa bubblor kan finnas kvar i 2 till 3 minuter eftersom den erhållna lösningen är relativt viskös. Detta kan göra det svårare att uppskatta lösningens klarhet.

Varje injektionsflaska måste rekonstitueras individuellt på detta sätt. Den resulterande lösningen innehåller motsvarande 5 mg per milliliter vattenfritt melfalan. Underlåtenhet att följa ovan nämnda beredningssteg kan resultera i ofullständig upplösning av melfalan.

Lösningen har begränsad stabilitet och ska beredas omedelbart före användning.

Den rekonstituerade lösningen ska inte förvaras i kylskåp eftersom detta orsakar utfällning.

Blandning

Tillsätt 10 ml av den rekonstituerade lösningen med en koncentration på 5 mg/ml vattenfritt melfalan till infusionspåsen innehållande 100 ml natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska. Blanda denna utspädda lösning noggrant så att en nominell koncentration på 0,45 mg/ml vattenfritt melfalan erhålls.

Vid ytterligare spädning i en infusionslösning har melfalan reducerad stabilitet och nedbrytningshastigheten ökar med stigande temperatur. **Om melfalan infunderas vid en rumstemperatur på cirka 25 °C ska infusionstiden, från lösningens beredning till dess att infusionen avslutats, inte överstiga 1,5 timmar.**

Melfalan får inte blandas med infusionsvätskor innehållande glukos och det rekommenderas att ENDAST använda natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Om grumlighet eller kristallisation syns i rekonstituerad eller utspädda lösning, ska preparatet kasseras.

Kassering

Lösning som inte använts efter 1,5 timmar ska kasseras enligt gällande riktlinjer för cytotoxiska läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57727

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-04-11/2024-03-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-14