

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Melphalan/Tillomed 50 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει υδροχλωρική μελφαλάνη ισοδύναμη με 50 mg μελφαλάνης

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 10 ml διαλύτη

Κάθε ml ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 5 mg μελφαλάνης

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 0,4243 g αιθανόλης και 6,2148 g προπυλενογλυκόλης

Κάθε φιαλίδιο διαλύτη περιέχει 53,5 mg νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος/διαλύματος προς έγχυση

Κόνις: λευκή έως ωχροκίτρινη λυοφιλοποιημένη κόνις

Διαλύτης: διαυγές άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Το Melphalan/Tillomed στη συμβατική ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του καρκίνου των ωοθηκών σε προχωρημένο στάδιο.
- Το Melphalan/Tillomed σε υψηλή ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, με ή χωρίς μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και του παιδιατρικού νευροβλαστώματος.
- Το Melphalan χορηγημένο μέσω περιφερειακής αρτηριακής έγχυσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία εντοπισμένου κακώθους μελανώματος των άκρων και εντοπισμένου σαρκώματος μαλακών μορίων των άκρων.

Στις παραπάνω ενδείξεις, η μελφαλάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτικά μέτρα κατά της θρόμβωσης τουλάχιστον κατά τους πρώτους 5 μήνες της θεραπείας, ειδικά εάν υπάρχουν άλλοι θρομβογόνοι παράγοντες κινδύνου. Η απόφαση για τη

χρήση φαρμάκων για την πρόληψη της θρόμβωσης θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) για κάθε ασθενή.

Εάν συμβεί ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και πρέπει κανείς να ξεκινήσει μια τυπική αντιθρομβωτική θεραπεία. Μόλις η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί υπό την αντιθρομβωτική θεραπεία και οποιεσδήποτε επιπλοκές από την εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχουν αντιμετωπιστεί, η θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη μπορεί να επαναληφθεί με την αρχική δοσολογία μόνο μετά από αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη.

Δοσολογία

Η παρεντερική χορήγηση:

Το Melphalan/Tillomed πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικό ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της κακοήθους νόσου.

Επειδή η μελφαλάνη είναι ένας μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι απαραίτητο να διεξάγεται ανάλυση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή της δόσης ή η ρύθμιση αυτής. Η χρήση της μελφαλάνης πρέπει να γίνεται μόνο με προσεκτικό αιματολογικό έλεγχο. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων μειωθεί ασυνήθιστα, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Melphalan/Tillomed είναι για ενδοφλέβια χρήση και μέσω περιφερειακής αρτηριακής έγχυσης μόνο. Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m².

Πολλαπλούν μνέλωμα: το Melphalan/Tillomed χορηγείται σε διαλείπουσα βάση μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η χορήγηση πρεδνιζόνης έχει επίσης συμπεριληφθεί σε μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα.

Όταν χρησιμοποιείται μόνο του, ένα τυπικό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα μελφαλάνης είναι 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (16 mg/m² επιφάνειας σώματος) επαναλαμβανόμενο σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα (π.χ. μία φορά κάθε 4 εβδομάδες), υπό την προϋπόθεση ότι έχει υπάρξει ανάκτηση της περιφερικής ανάλυσης αίματος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Σχήματα υψηλών δόσεων γενικά σχετίζονται με εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 100 και 200 mg/ m² επιφάνειας σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους), αλλά διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων καθίσταται απαραίτητη μετά από δόσεις που υπερβαίνουν τα 140 mg/m² επιφάνειας σώματος. Συνιστάται επίσης η ενυδάτωση και η αναγκαστική διούρηση.

Αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών: Όταν χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως μόνο του, έχει συχνά χρησιμοποιηθεί σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους (περίπου 40 mg/m² επιφάνειας σώματος) και χορηγείται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων.

Όταν συνδυάζεται με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 0,3 και 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (12 έως 16 mg/m² επιφάνειας σώματος) ανά διαστήματα 4 έως 6 εβδομάδων.

Προχωρημένο νευροβλάστωμα: Δόσεις μεταξύ 100 και 240 mg / m² επιφάνειας σώματος (κάποιες φορές διαιρούμενο ισόποσα για 3 διαδοχικές ημέρες) μαζί με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έχουν χρησιμοποιηθεί είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή / και άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Κακόηθες μελάνωμα: Υπερθερμική περιφερειακή έγχυση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί ως ανοσοενισχυτικό σε χειρουργική επέμβαση πρώιμου κακοήθους μελανώματος και ως παρηγορητική θεραπεία για προχωρημένη αλλά εντοπισμένη νόσο. Λεπτομέρειες της τεχνικής έγχυσης και δόσης θα πρέπει να αναζητούνται στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ένα τυπικό εύρος δόσης εγχύσεων για τα άνω άκρα είναι 0,6-1,0 mg / kg σωματικού βάρους και για εγχύσεις κάτω άκρων είναι 0,8-1,5 mg / kg σωματικού βάρους.

Σάρκωμα μαλακών μορίων: Υπερθερμική περιφερειακή έγχυση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση όλων των σταδίων των εντοπισμένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων, συνήθως σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση. Ένα τυπικό εύρος δόσης για εγχύσεις άνω άκρων είναι 0,6-1,0 mg / kg σωματικού βάρους και για εγχύσεις κάτω άκρων είναι 1-1,4 mg / kg σωματικού βάρους.

Παιδιά και έφηβοι

Το Melphalan/Tillomed στη συμβατική δόση, σπάνια ενδείκνυται σε παιδιατρικό πληθυσμό και κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση δεν μπορούν να αναφερθούν.

Υψηλή δόση μελφαλάνης, σε συνδυασμό με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έχει χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικό νευροβλάστωμα και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δόση, με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος, όπως στους ενήλικες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Ηλικιωμένοι

Αν και η μελφαλάνη χρησιμοποιείται συχνά σε συμβατική δόση στους ηλικιωμένους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να σχετίζονται με τη χορήγησή της σε αυτή την υποομάδα των ασθενών.

Η εμπειρία με τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων, πριν από τη χορήγηση υψηλής δόσης μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας μελφαλάνης δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης της μελφαλάνης ή της ημιπεριόδου τελικής απομάκρυνσης της μελφαλάνης.

Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν ειδικές συστάσεις για προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν μελφαλάνη ενδοφλεβίως. Συνιστάται να συνεχίζεται η τρέχουσα πρακτική για την προσαρμογή της δόσης βάσει της γενικής κατάστασης των ηλικιωμένων και του βαθμού της μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του Melphalan/Tillomed αν και μεταβλητή, μπορεί να μειωθεί σε νεφρική δυσλειτουργία.

Όταν το Melphalan/Tillomed χρησιμοποιείται σε συμβατική ενδοφλέβια δόση (16-40 mg / m² επιφάνειας σώματος), συνιστάται η αρχική δόση να είναι μειωμένη κατά 50% και η επακόλουθη δόση να καθορίζεται ανάλογα με το βαθμό της αιματολογικής καταστολής.

Σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις, του Melphalan/Tillomed (100 έως 240 mg / m² επιφάνειας σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, της επανα-έγχυσης των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, και της θεραπευτικής ανάγκης. Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m².

Ως οδηγός, για τη θεραπεία υψηλής δόσης Melphalan/Tillomed χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml / min) μία μείωση της δόσης κατά 50% είναι συνήθης. Υψηλή δόση

Melphalan/Tillomed (άνω 140 mg / m²) χωρίς διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Υψηλή δόση Melphalan/Tillomed με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ακόμα και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε τελικού σταδίου νεφρική έκπτωση. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη σχετική βιβλιογραφία για λεπτομέρειες.

Τρόπος Χορήγησης

Ένεση/Έγχυση

Για ενδοφλέβια χορήγηση, συνιστάται το Melphalan/Tillomed να ενίεται αργά σε ένα ταχέως τρεχούμενο διάλυμα έγχυσης μέσω μιας θυρίδας έγχυσης.

Εάν η άμεση ένεση σε μια γρήγορη έγχυση δεν είναι κατάλληλη, το ενέσιμο διάλυμα Melphalan μπορεί να χορηγηθεί αραιωμένο σε σάκο έγχυσης από PVC.

Το Melphalan/Tillomed δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνίσταται μόνο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) να χρησιμοποιείται για έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε ένα διάλυμα έγχυσης, το Melphalan/Tillomed έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται ραγδαία με την άνοδο της θερμοκρασίας. Όταν το Melphalan/Tillomed εγχέεται σε θερμοκρασία δωματίου περίπου 25°C, ο συνολικός χρόνος από την παρασκευή του ενέσιμου διαλύματος μέχρι την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 1,5 ώρες.

Σε περίπτωση που τα ανασυσταθέντα ή αραιωμένα διαλύματα είναι θολά ή παρουσιάζουν κρυστάλλους θα πρέπει να απορρίπτονται.

Απαιτείται προσοχή ώστε να αποφευχθεί πιθανή εξαγγείωση του Melphalan/Tillomed και σε περιπτώσεις κακής περιφερικής φλεβικής πρόσβασης, θα πρέπει να χορηγηθεί μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Εάν υψηλή δόση του Melphalan/Tillomed χορηγείται σε αυτόλογη ή μη μεταμόσχευση μυελού των οστών, συνιστάται η χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Για την περιφερειακή αρτηριακή έγχυση, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία για την αναλυτική μεθοδολογία.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή μυελοκαταστολή (λευκοκύτταρα <2000 / mm³, θρομβοκύτταρα <50.000 / mm³).
- Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6)

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Melphalan/Tillomed είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο που εμπίπτει στη γενική κλάση των αλκυλιωτικών παραγόντων. Θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση κακοήθους νόσου, με αυτούς τους παράγοντες. Όπως και με άλλους

χημειοθεραπευτικούς παράγοντες υψηλών δόσεων, θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου.

Η ανοσοποίηση με εμβόλιο ζώντος οργανισμού έχει την δυνατότητα να προκαλέσει λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές. Ως εκ τούτου, οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων οργανισμών δεν συνιστώνται.

Το ενέσιμο διάλυμα του Melphalan/Tillomed μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ιστού, τοπικά, αν συμβεί εξαγγείωση. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να ενίεται απευθείας σε περιφερειακή φλέβα. Συνιστάται, το ενέσιμο διάλυμα του Melphalan/Tillomed να ενίεται αργά σε μια ταχέως τρεχόμενη ενδοφλέβια έγχυση μέσω μιας θυρίδας έγχυσης ή μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Λόγω του πιθανού κινδύνου και της υποστηρικτικής φροντίδας που απαιτείται, η χορήγηση υψηλών δόσεων του ενέσιμου Melphalan/Tillomed θα πρέπει να διεξάγεται σε ειδικά κέντρα με τον κατάλληλο εξοπλισμό και από έμπειρους κλινικούς ιατρούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση Melphalan/Tillomed θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων και προϊόντων αίματος, όπως απαιτείται.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων πριν τη χορήγηση υψηλών δόσεων ενέσιμου Melphalan/Tillomed. Το ενέσιμο Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg / m².

Αιματολογικές διαταραχές (Παρακολούθηση)

Εφόσον το Melphalan/Tillomed είναι ένας ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας, είναι σημαντικό να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος, για να αποφευχθεί η πιθανότητα υπερβολικής μυελοκαταστολής και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών. Οι τιμές των μετρήσεων του αίματος μπορεί να συνεχίσουν να μειώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας, έτσι με την πρώτη ένδειξη μιας ασυνήθιστα μεγάλης πτώσης των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Το Melphalan/Tillomed πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε πρόσφατη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία λόγω της αυξημένης τοξικότητας στο μυελό των οστών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση του Melphalan/Tillomed μπορεί να είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που επίσης παρουσιάζουν ουραιμική καταστολή του μυελού. Μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη (βλ. Παράγραφο 4.2). Βλέπε παράγραφο 4.8 για την αύξηση της ουρίας στο αίμα. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με μελφαλάνη 50 mg i.v, τα επίπεδα ουρίας στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν παροδικά και μπορεί να προκληθεί καταστολή του μυελού των οστών. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα της ουρίας στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για τα παιδιά. Δοσολογικές συστάσεις δεν μπορούν να δοθούν (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μεταλλαξιογένεση

Σε ασθενείς που έλαβαν μελφαλάνη παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές εκτροπές.

Καρκινογένεση (δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια)

Οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

Το Melphalan/Tillomed μπορεί να προκαλέσει λευχαιμία ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς μετά από μακρά θεραπεία συνδυασμού με ακτινοθεραπεία.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο κίνδυνος λευχαιμίας (AML και MDS) θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του ενδεχόμενου θεραπευτικού οφέλους όταν γίνεται χρήση της μελφαλάνης σε συνδυασμό με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη (βλέπε παράγραφο 5.3), καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυτοί οι συνδυασμοί οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας.

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν προσεκτικά τους ασθενείς στα πλαίσια των συνήθων διαδικασιών μέτρησης για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου και, εάν είναι απαραίτητο, να ξεκινήσει η θεραπεία.

Σε ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μελφαλάνης, η οξεία λευχαιμία αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με μια ομάδα θεραπείας που δεν έλαβε τέτοιες ουσίες.

Συμπαγείς όγκοι

Η χρήση αλκυλιοποιητικών παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM). Ειδικότερα, η μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη και, σε μικρότερο βαθμό, με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπαγών SPM σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα.

Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. ηλικία, εθνικότητα), πρωταρχική ένδειξη και τρόποι θεραπείας (π.χ. ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση) καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου (π.χ. χρήση καπνού) πρέπει να αξιολογούνται πριν από την χορήγηση της μελφαλάνης.

Αντισύλληψη

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, τα συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά δε συνιστώνται. Εάν μία ασθενής λαμβάνει επί του παρόντος ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, θα πρέπει να στραφεί σε μια άλλη αξιόπιστη αντισυλληπτική μέθοδο, λόγω χάρη μία μονοθεραπεία με χρήση Γεσταγόνου όπως δισκία που περιέχουν δεσογεστρέλη ή μια μέθοδο φραγμού. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής εξακολουθεί να υφίσταται για 4-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή ενός συνδυασμένου από στόματος αντισυλληπτικού.

Για τους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη 50 mg i.v. συνιστάται να αποφεύγεται η σύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη και έως 6 μήνες μετά, και να ενημερώνονται ως προς τη διατήρηση σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας επαγόμενης από τη θεραπεία.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με άλλα συστατικά, κ.λπ.

Το έτοιμο-προς-χρήση πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος για ένεση ή έγχυση περιέχει 5% κατ' όγκο αιθανόλη, δηλαδή έως 424,3 mg ανά δόση ισοδύναμη προς 4,79 ml μύρας ή 1,99 ml κρασιού ανά δόση.

Για τους ασθενείς εθισμένους στο αλκοόλ, η ποσότητα αυτή μπορεί να είναι επιβλαβής για την υγεία.

Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

Η περιεκτικότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μεταβάλλει τις επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η περιεκτικότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τη δυνατότητα να χρησιμοποιούν μηχανήματα (βλέπε παράγραφο 4.7).

Το φάρμακο περιέχει το έκδοχο προπυλενογλυκόλη το οποίο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια της αλκοόλης. Σε περίπτωση υπερευαισθησίας στην ουσία αυτή η χορήγηση αντενδείκνυται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 53,5 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 23% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου που συνιστώνται από τον ΠΟΥ για έναν ενήλικα.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εμβολιασμοί με ζώντες οργανισμούς, δεν συνιστώνται σε ανοσοκατασταλμένα άτομα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ναλιδιξικό οξύ μαζί με υψηλής δόσης ενδοφλέβιας μελφαλάνης προκάλεσε θανάτους σε παιδιά λόγω αιμορραγικής εντεροκολίτιδας.

Σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν αγωγή με θεραπευτικό σχήμα βουσουλφάνης-μελφαλάνης, υπήρξαν αναφορές ότι η χορήγηση της μελφαλάνης μπορεί να έχει κάποια επίδραση στην ανάπτυξη τοξικότητας μέσα σε 24 ώρες από την τελευταία χορήγηση της από στόματος βουσουλφάνης.

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία έχει αναφερθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών, οι οποίοι έλαβαν υψηλή δόση ενδοφλέβιας μελφαλάνης και οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν κυκλοσπορίνη για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Όπως συμβαίνει με όλες τις χημειοθεραπείες που περιέχουν κυτταροστατικά, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης όταν ένας από τους δύο συντρόφους λαμβάνει Melphalan/Tillomed. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να αναζητηθεί συμβουλή από γενετιστή.

Το Melphalan/Tillomed έχει μεταλλαξιογόνο επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Σε περίπτωση ζωτικής σημασίας για εγκύο ασθενή, θα πρέπει να δοθούν ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο στο παιδί που συνδέεται με τη θεραπεία.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Melphalan/Tillomed

Γονιμότητα

Το Melphalan/Tillomed προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αποτέλεσμα την αμηνόρροια σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών.

Το Melphalan/Tillomed έχει μεταλλαξιογόνο δράση σε ζώα. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το φάρμακο, παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ως εκ τούτου, οι άντρες συνιστάται να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη και έως 6 μήνες μετά, και να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με την αποθήκευση σπέρματος πριν την

έναρξη της θεραπείας, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας που προκαλείται από τη θεραπεία. (Βλέπε παράγραφο 5.3)

Υπάρχουν στοιχεία από ορισμένες μελέτες σε ζώα όπου το Melphalan/Tillomed μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι το Melphalan/Tillomed μπορεί να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς.

4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα και τη δυνατότητα χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και την ικανότητα χειρισμού μηχανών.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για αυτό το προϊόν δεν υπάρχει σύγχρονη κλινική τεκμηρίωση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποστήριξη για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να διαφέρουν ως προς τη συχνότητα εμφάνισης τους, ανάλογα με την ένδειξη και τη ληφθείσα δόση και επίσης από το αν έχει συγχωρηγηθεί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και κατηγορίας συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1 / 10$), συχνές ($\geq 1 / 100$ έως $< 1 / 10$), όχι συχνές ($\geq 1 / 1.000$ έως $< 1 / 100$), σπάνιες $\geq 1 / 10.000$ έως $< 1 / 1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1 / 10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Συχνές	Οξεία λευχαιμία (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3) μπορεί να συμβεί μετά από μια γενικά μακρά λανθάνουσα περίοδο, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας μετά από παρατεταμένη θεραπεία συνδυασμού και ακτινοθεραπεία
	Μη γνωστές	Οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Καταστολή του μυελού των οστών, η οποία εκδηλώνεται ως λευκοκυτταροπενία, θρομβοπενία και αναιμία.
	Σπάνιες	Αιμολυτική Αναιμία Δεδομένου ότι η μελφαλάνη είναι ένας ισχυρός μυελοκατασταλτικός παράγοντας, η προσεκτική παρακολούθηση των τιμών του αίματος είναι επιτακτική ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική καταστολή του μυελού των οστών και ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης απλασίας του μυελού των οστών. Δεδομένου ότι οι τιμές του αίματος μπορούν να συνεχίσουν να μειώνονται ακόμη και μετά τον τερματισμό της θεραπείας, η θεραπεία θα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη ένδειξη μιας ασυνήθιστα σοβαρής μείωσης των τιμών των λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού). Αλλεργικές αντιδράσεις όπως κνίδωση, οίδημα, εξανθήματα, και αναφυλακτικό σοκ παρουσιάζονται στην αρχική θεραπεία και στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία, ιδιαίτερα στην περίπτωση της ενδοφλέβιας θεραπείας με μελφαλάνη. Καρδιακή ανακοπή έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε σχέση με τις αλλεργικές αντιδράσεις.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Σπάνιες	Διάμεση πνευμονία και πνευμονική ίνωση (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων).
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, διάρροια και έμετος, στοματίτιδα σε υψηλές δόσεις.
	Σπάνιες	Στοματίτιδα με συμβατική δόση. Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας, εμέτου και στοματίτιδας περιορίζει τη δόση σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις μελφαλάνης σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η προκαταρκτική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα του επαγόμενου από μελφαλάνη-γαστρεντερικού τραυματισμού (πρέπει να γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία για λεπτομέρειες).
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες	Ηπατική δυσλειτουργία από παθολογική ηπατική λειτουργία με κλινικές εκδηλώσεις, όπως ηπατίτιδα και ίκτερος. Αποφράξεις ηπατικής φλέβας μετά από θεραπεία υψηλής δόσης.
Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Τριχόπτωση με υψηλή δόση.
	Συχνές	Τριχόπτωση σε συμβατική δόση
	Σπάνιες	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και κνησμός (βλέπε επίσης διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (Μετά από παρεντερική	Πολύ συχνές	Μυϊκή ατροφία, μυϊκή ίνωση, μυαλγία, αύξηση της φωσφοκινάστης της κρεατινίνης στο αίμα.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
χορήγηση για την περιφερειακή αιμάτωση των άκρων)		
	Συχνές	Σύνδρομο διαμερίσματος
	Μη γνωστές	Μυϊκή νέκρωση, ραβδομυόλυση.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Παροδικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα ουρίας στο αίμα υπό θεραπεία μελφαλάνης κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα και νεφρική δυσλειτουργία.
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή
Αναπαραγωγικό Σύστημα και διαταραχές του μαστού	Συχνές	Αζωοσπερμία και αμηνόρροια (βλέπε παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Υποκειμενική και παροδική αίσθηση θερμότητας ή / και μυρμηκίαση μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων της μελφαλάνης μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα άμεσα αποτελέσματα της οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας είναι ναυτία και έμετος. Έχει αναφερθεί μετά από υπερδοσολογία βλάβη στο γαστρεντερικό βλεννογόνο καθώς επίσης και διάρροια, μερικές φορές αιμορραγική. Η κύρια τοξική επίδραση είναι η καταστολή του μυελού των οστών, που οδηγεί σε λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία.

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα, σε συνδυασμό με την κατάλληλη μεταγγίση αίματος και αιμοπεταλίων, θα πρέπει να συσταθεί αν απαιτείται και να εξεταστεί το ενδεχόμενο νοσηλείας σε νοσοκομείο, αντιβιοτικής κάλυψης και χρήσης αιμοπιητικών αυξητικών παραγόντων.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η αιματολογική εικόνα θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά από υπερδοσολογία μέχρι να υπάρχουν ενδείξεις ανάκαμψης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, Αντινεοπλασματικοί παράγοντες. Αλκυλιωτικοί παράγοντες. Ανάλογα του αζωθυπερίτη, κωδικός ATC: L01AA03

Η μελφαλάνη είναι ένας διλειτουργικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Ο σχηματισμός ενδιάμεσων καρβονικών ενώσεων από καθεμία από τις δύο δις-2-χλωροαιθυλ ομάδες επιτρέπει την αλκυλίωση μέσω ομοιοπολικού δεσμού με το 7-άζωτο της γουανίνης στο DNA, τον σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών των δύο αλυσίδων του DNA και αποτρέπει έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της από του στόματος μελφαλάνης είναι εξαιρετικά μεταβλητή σε σχέση τόσο με τον χρόνο μέχρι την πρώτη εμφάνιση του φαρμάκου στο πλάσμα όσο και με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Σε μελέτες απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της μελφαλάνης η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα κυμαινόταν από 56 έως 85%.

Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί, για να αποφευχθεί η μεταβλητότητα της απορρόφησης που σχετίζεται με τη μυελοεκαθαριστική θεραπεία.

Κατανομή

Η μελφαλάνη συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με το ποσοστό σύνδεσης που αναφέρεται να κυμαίνεται από 69% έως 78%. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι γραμμική στο εύρος των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται συνήθως με τη θεραπεία πρότυπης δόσης, αλλά ότι η σύνδεση μπορεί να καταστεί εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση στις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται σε θεραπεία υψηλής δόσης. Η λευκωματίνη ορού είναι η κύρια πρωτεΐνη σύνδεσης, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 55 έως 60% της σύνδεσης, και το 20% είναι συνδεδεμένο με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Επιπλέον, μελέτες σύνδεσης της μελφαλάνης αποκάλυψαν την ύπαρξη ενός μη αναστρέψιμου συστατικού που αποδίδεται στην αντίδραση αλκυλίωσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση δύο λεπτών, δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 23 mg/m² επιφάνειας σώματος (περίπου 0,1 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους) σε 10 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή πολλαπλό μυέλωμα, οι μέσοι όγκοι κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 29,1 ± 13,6 λίτρα και 12,2 ± 6,5 λίτρα, αντίστοιχα.

Σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 70 και 200 mg/m² επιφάνειας σώματος, ως έγχυση 2- έως 20-λεπτών, οι μέσοι όγκοι κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν, αντίστοιχα, 40,2 ± 18,3 λίτρα και 18,2 ± 11,7 λίτρα.

Μετά από υπερθερμική (39 ° C) έγχυση κάτω άκρου με μελφαλάνη 1,75 mg / kg σωματικού βάρους σε 11 ασθενείς με μια άλλη ογκολογική πάθηση (προχωρημένο κακόηθες μελάνωμα),

οι μέσοι όγκοι κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν $2,87 \pm 0,8$ λίτρα και $1,01 \pm 0,28$ λίτρα, αντίστοιχα.

Η μελφαλάνη επιδεικνύει περιορισμένη διείσδυση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Αρκετοί ερευνητές πραγματοποίησαν δειγματοληψία εγκεφαλονωτιαίου υγρού και δεν βρήκαν μετρήσιμη φαρμάκου ποσότητα. Χαμηλές συγκεντρώσεις (~ 10% αυτής στο πλάσμα) παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη εφάπαξ υψηλής δόσης σε παιδιά.

Βιομετασχηματισμός

Τα δεδομένα *in vivo* και *in vitro* δεικνύουν ότι η αυθόρμητη αποδόμηση παρά ο ενζυμικός μεταβολισμός καθορίζει κατά το μέγιστο το χρόνο ημίσειας ζωής στον άνθρωπο.

Αποβολή

Σε 13 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος μελφαλάνη στα $0,6 \text{ mg/kg}$ σωματικού βάρους, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος ήταν $90 \pm 57 \text{ min}$ με το 11% του φαρμάκου να ανακτάται στα ούρα κατά τη διάρκεια 24 ωρών.

Σε 8 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση εφόδου (bolus) $0,5$ έως $0,6 \text{ mg/kg}$ σωματικού βάρους, ο σύνθετος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αναφέρθηκαν να είναι $7,7 \pm 3,3 \text{ min}$ και $108 \pm 20,8 \text{ min}$, αντίστοιχα. Μετά την ένεση μελφαλάνης, η μονοϋδροξυμελφαλάνη και η διυδροξυμελφαλάνη ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα των ασθενών, με τα μέγιστα επίπεδα να επιτυγχάνονται σε περίπου 60 λεπτά και 105 λεπτά, αντίστοιχα. Ένας παρόμοιος χρόνος ημίσειας ζωής των $126 \pm 6 \text{ min}$ παρατηρήθηκε, όταν η μελφαλάνη προστέθηκε στον ορό των ασθενών *in vitro* (37°C), υποδηλώνοντας ότι η αυθόρμητη αποικοδόμηση μάλλον, παρά ο ενζυματικός μεταβολισμός, ενδέχεται να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση δύο λεπτών, δόσεων που κυμαίνονται από 5 έως 23 mg/m^2 επιφάνειας σώματος (περίπου $0,1$ έως $0,6 \text{ mg/kg}$ σωματικού βάρους) σε 10 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή πολλαπλό μυέλωμα, ο συγκεντρωτικός αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν, αντίστοιχα, $8,1 \pm 6,6$ λεπτά και $76,9 \pm 40,7$ λεπτά. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των $342,7 \pm 96,8 \text{ ml/min}$.

Σε 15 παιδιά και 11 ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υψηλή δόση μελφαλάνης (140 mg/m^2 επιφάνειας σώματος), με εξαναγκασμένη διούρηση, ο μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής βρέθηκαν να είναι $6,5 \pm 3,6 \text{ min}$ και $41,4 \pm 16,5 \text{ min}$, αντίστοιχα. Μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των $8,8 \pm 6,6 \text{ min}$ και $73,1 \pm 45,9 \text{ min}$, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 28 ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 70 και 200 mg/m^2 επιφάνειας σώματος, ως έγχυση 2- έως 20-λεπτών. Η μέση κάθαρση ήταν $564,6 \pm 159,1 \text{ ml/min}$.

Μετά από υπερθερμική (39°C) αιμάτωση του κάτω άκρου με $1,75 \text{ mg/kg}$ σωματικού βάρους, μέσος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των $3,6 \pm 1,5 \text{ min}$ και $46,5 \pm 17,2 \text{ min}$, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 11 ασθενείς με προχωρημένο κακοήθες μελάνωμα. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των $55,0 \pm 9,4 \text{ ml/min}$.

Ηλικιωμένοι

Δεν καταδείχθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης μελφαλάνης ή με τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μελφαλάνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η θεραπεία με μελφαλάνη έχει συσχετισθεί με μια μείωση στη λειτουργία των ωοθηκών σε ασθενείς σε προεμμηνόπαυση. Αμηνόρροια ανέκυψε σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων.

Από κάποια πειράματα σε ζώα, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μελφαλάνη επηρεάζει τη σπερματογένεση. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι η μελφαλάνη προκαλεί παροδική ή μόνιμη στειρότητα στους άνδρες ασθενείς.

Δεν υπάρχουν μελέτες για τερατογένεση. Ωστόσο, λόγω της μεταλλαξιογόνου δράσης και της δομικής ομοιότητας με άλλες αλκυλιωτικές ουσίες με τερατογόνο δράση, ο κίνδυνος δυσπλασιών στα παιδιά δεν μπορεί να αποκλειστεί, εάν ένας γονέας έχει λάβει θεραπεία με μελφαλάνη.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε πειράματα σε ζώα. Σε ασθενείς που έλαβαν μελφαλάνη παρατηρήθηκαν χρωμοσωμικές εκτροπές.

Η μελφαλάνη κατέδειξε καρκινογόνο δράση σε πειράματα σε ζώα.

Μελέτες γονιμότητας

Σε ποντίκια που χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς μελφαλάνη σε δόση των 7,5 mg / kg καταδείχθηκαν αναπαραγωγικές επιδράσεις που οφείλονται σε κυτταροτοξικά αποτελέσματα σε ορισμένα στάδια της σπερματογένεσης σε άρρενες και προκλήθηκαν κυρίαρχες θανατηφόρες μεταλλάξεις και κληρονομικές μετατοπίσεις στα μετα-μειωτικά αναπαραγωγικά κύτταρα, ιδιαίτερα μεταξύ μέσης και τελικής φάσης της σπερματογένεσης.

Μία μελέτη διεξήχθη για να μετρηθούν οι επιδράσεις της μελφαλάνης στην αναπαραγωγική ικανότητα των θηλυκών ποντικών.

Τα θηλυκά ζώα έλαβαν μια μονή ενδοπεριτοναϊκή δόση των 7,5 mg / kg μελφαλάνης και στη συνέχεια στεγάστηκαν με μη επεξεργασμένα αρσενικά για την πλειοψηφία της αναπαραγωγικής τους ζωής (τουλάχιστον 347 ημέρες μετά την αγωγή).

Σημαντική μείωση του μεγέθους των νεογνών παρατηρήθηκε κατά το πρώτο διάστημα μετά την αγωγή, που ακολουθείται από σχεδόν πλήρη ανάκτηση. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση του αριθμού των νεογνών.

Συγχρόνως, παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού των παραγωγικών θηλυκών, η οποία συνδέθηκε με μια επαγόμενη μείωση του αριθμού των μικρών ωοθυλακίων (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Ποβιδόνη (Κ-τιμή: 10,2 έως 13,8)

Υδροχλωρικό οξύ, αραιό (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Νάτριο κιτρικό διυδρικό

Προπυλενογλυκόλη

Αιθανόλη 96 %

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Melphalan/Tillomed δεν είναι συμβατό με διαλύματα έγχυσης που περιέχουν δεξτρόζη και συνιστάται να χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) για έγχυση.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανασυσταμένη κόνις και διαλύτης: 2 χρόνια

Διάλυμα μετά την ανασύσταση: Μετά την ανασύσταση το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Κάθε μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να απορρίπτεται μετά από 30 λεπτά. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο, καθώς η δραστική ουσία μπορεί να κατακρημνιστεί. Το Melphalan/Tillomed έχει περιορισμένο χρόνο ζωής και το ποσοστό της αποδόμησης αυξάνει ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Ανασυσταθέν και περαιτέρω αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση: Ο συνολικός χρόνος από την παρασκευή του ανασυσταμένου διαλύματος μέχρι την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μία ώρα και τριάντα λεπτά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο χάρτινο περιέκτη για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση και την αραιώση, βλέπε παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις: διαυγές, τύπου I, χυτό, γυάλινο φιαλίδιο σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο τύπου omniflex 3G και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου που φέρει πορτοκαλί χρώματος πώμα από πολυπροπυλένιο με ματ φινίρισμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 50 mg μελφαλάνης

Διαλύτης: διαυγές, τύπου I, χυτό, γυάλινο φιαλίδιο σφραγισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου που φέρει πορτοκαλί χρώματος πώμα από πολυπροπυλένιο με ματ φινίρισμα.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 10 ml

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φιαλίδιο διαλύτη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Οι διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τηρούνται:

- Οι εργαζόμενοι πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την ανασύσταση του φαρμάκου.
- Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να εξαιρεθούν από το χειρισμό αυτού του φαρμάκου.
- Το προσωπικό θα πρέπει να φέρει κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία με μάσκες προσώπου, προστατευτικά γυαλιά και γάντια κατά την ανασύσταση του διαλύματος.

- Τυχόν αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, πρέπει να απορρίπτονται σε δοχεία απορριμμάτων για μολυσμένο υλικό ή σε δοχεία καύσης σε υψηλή θερμοκρασία. Τα υγρά απόβλητα μπορούν να απομακρύνονται με άφθονο νερό.

Σε περίπτωση τυχαίας επαφής του Melphalan/Tillomed με τα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως με υγρό ματιών χλωριούχου νατρίου ή άφθονο νερό και συμβουλευτείτε αμέσως έναν ιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε αμέσως τις πληγείσες περιοχές με σαπούνι και άφθονο κρύο νερό και συμβουλευτείτε αμέσως ένα ιατρό. Το διεσπαρμένο διάλυμα πρέπει να σκουπίζεται αμέσως με ένα υγρό απορροφητικό χαρτί, το οποίο πρέπει στη συνέχεια να απορρίπτεται με ασφάλεια. Οι μολυσμένες επιφάνειες πρέπει να πλένονται με άφθονο νερό.

Παρασκευή κόνεως και διαλύτη μελφαλάνης για ενέσιμο διάλυμα /διάλυμα προς έγχυση:

Είναι σημαντικό, τόσο η κόνις όσο και ο διαλύτης που παρέχονται, να βρίσκονται σε θερμοκρασία περίπου 25°C πριν από την έναρξη της ανασύστασης.

Το Melphalan/Tillomed πρέπει να παρασκευάζεται σε θερμοκρασία (περίπου 25° C, με ανασύσταση της κόνεως με το διαλύτη που παρέχεται μαζί.

Τα 10 ml του διαλύτη θα πρέπει να προστεθούν γρήγορα, ως ενιαία ποσότητα μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνι, χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα (θα πρέπει να χρησιμοποιείται «βελόνα μεγέθους διαμετρήματος 21 gauge ή μεγαλύτερη» για τη διάτρηση του πώματος του φιαλιδίου κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, για την ομαλή και αποτελεσματική διείσδυση, όχι πάρα πολύ γρήγορα ή πολύ απότομα, και κάθετα προς το πώμα χωρίς συστροφή της βελόνας) και σύριγγα. Ανακινήστε αμέσως ζωηρά το φιαλίδιο (επί περίπου 5 λεπτά) μέχρις ότου να δημιουργηθεί ένα διαυγές διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια. Για τη σωστή διάλυση είναι σημαντικό να γίνει ταχεία προσθήκη αραιωτικού ακολουθούμενη άμεσα από έντονη ανακίνηση.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ανακίνηση του σκευάσματος οδηγεί σε μια σημαντική ποσότητα πολύ μικρών φυσαλίδων αέρα. Αυτές οι φυσαλίδες μπορεί να μείνουν στη θέση τους και μπορεί να χρειαστούν άλλα 2 έως 3 λεπτά μέχρι να διαλυθούν, καθώς το προκύπτον διάλυμα είναι αρκετά παχύρρευστο. Αυτό μπορεί να κάνει δύσκολη την εκτίμηση της διαύγειας του διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με αυτόν τον τρόπο, ξεχωριστά. Το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 5 mg ανά ml άνυδρης μελφαλάνης. Η μη τήρηση των προαναφερθέντων βημάτων παρασκευής μπορεί να οδηγήσει σε ατελή διάλυση της μελφαλάνης.

Το διάλυμα Melphalan/Tillomed έχει περιορισμένη σταθερότητα και θα πρέπει να παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση. Οποιαδήποτε υπόλειμμα μετά από 30 λεπτά θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για το χειρισμό και την απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση είναι θολό ή παρουσιάζει κρυστάλλους θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν υλικό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

26604/17-07-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

27-06-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19-01-2022