

## 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.  
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml του ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 5 mg μελφαλάνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 53,5 mg νατρίου, 0,4 g αιθανόλης και 6,2 g προπυλενογλυκόλης

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, απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια

Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι μεταξύ 6,0 και 7,0

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

1. Το Melphalan/Tillomed στη συμβατική ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών.
2. Το Melphalan/Tillomed σε υψηλή ενδοφλέβια δόση, ενδείκνυται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του παιδιατρικού νευροβλαστώματος, με ή χωρίς μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.
3. Το Melphalan/Tillomed χορηγούμενο μέσω περιφερικής αρτηριακής αιμάτωσης, ενδείκνυται για τη θεραπεία του εντοπισμένου κακοήθους μελανώματος των άκρων και του εντοπισμένου σαρκώματος μαλακών μορίων των άκρων.

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

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με μελφαλάνη πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων που ενέχονται και του επιπέδου της απαιτούμενης υποστηρικτικής φροντίδας (βλ. παράγραφο 4.4), η χορήγηση υψηλής δόσης μελφαλάνης πρέπει να περιορίζεται σε εξειδικευμένα κέντρα, με τους κατάλληλους εξοπλισμούς και να διενεργείται μόνο από έμπειρους κλινικούς γιατρούς. Καθώς η μελφαλάνη είναι

μυελοκατασταλτική, οι συχνές αιματολογικές εξετάσεις είναι απαραίτητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η χορήγηση της δοσολογίας θα πρέπει να καθυστερεί ή να προσαρμόζεται εάν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.4).

**Προστατέψτε τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης από εξωτερική επαφή με το διάλυμα μελφαλάνης για ένεση/έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).**

#### Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Η μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή). Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον τους πρώτους 5 μήνες της θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου. Η απόφαση για τη λήψη αντιθρομβωτικών προφυλακτικών μέτρων θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν ο ασθενής εμφανίσει οποιοδήποτε θρομβοεμβολικό επεισόδιο, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η τυπική αντιπηκτική θεραπεία. Μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί στην αντιπηκτική θεραπεία και αντιμετωπιστούν τυχόν επιπλοκές του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η χορήγηση της μελφαλάνης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη μπορεί να ξαναρχίσει στην αρχική δόση ανάλογα με την εκτίμηση οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μελφαλάνη.

#### Δοσολογία

##### Ενήλικες

##### Ενδοφλέβια

#### Γενικές πληροφορίες

Το Melphalan/Tillomed προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση και περιφερική αρτηριακή αιμάτωση. Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων σε δόσεις άνω των 140 mg/m<sup>2</sup>.

Για ενδοφλέβια χορήγηση, συνιστάται η μελφαλάνη να ενίεται βραδέως σε διάλυμα έγχυσης ταχείας ροής μέσω μιας απολυμασμένης θύρας ένεσης. Εάν η απευθείας ένεση σε έγχυση ταχείας ροής δεν είναι κατάλληλη, η μελφαλάνη μπορεί να χορηγηθεί αραιωμένη σε σάκκο έγχυσης.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την αποφυγή πιθανής εξαγγείωσης της μελφαλάνης και σε περιπτώσεις κακής περιφερικής φλεβικής πρόσβασης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής.

#### Πολλαπλό μνέλωμα

##### Συμβατική δόση

Το Melphalan/Tillomed χορηγείται σε διαλείπουσα βάση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 8 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος και 30 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος, χορηγούμενες σε διαστήματα μεταξύ 2 έως 6 εβδομάδων. Η χορήγηση πρεδνιζόνης έχει επίσης συμπεριληφθεί σε μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η βιβλιογραφία για ακριβείς λεπτομέρειες σχετικά με τα πρωτόκολλα θεραπείας.

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, ένα τυπικό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα μελφαλάνης είναι 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (16 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος) επαναλαμβανόμενο σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα (π.χ. μία φορά κάθε 4 εβδομάδες), υπό την προϋπόθεση ότι έχει υπάρξει ανάκτηση του αριθμού κυττάρων του περιφερικού

αίματος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

### Υψηλή δόση

Σχήματα υψηλών δόσεων γενικά σχετίζονται με μονές ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 100 και 200 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος (περίπου 2,5 έως 5,0 mg/kg σωματικού βάρους), αλλά η διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων καθίσταται απαραίτητη μετά από δόσεις που υπερβαίνουν τα 140 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος.

Σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Λόγω της σοβαρής μυелоκαταστολής που προκαλείται από την υψηλή δόση ένεσης μελφαλάνης, η θεραπεία πρέπει να περιορίζεται σε εξειδικευμένα κέντρα με τους κατάλληλους εξοπλισμούς και να χορηγείται μόνο από έμπειρους κλινικούς γιατρούς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Προχωρημένο αδеноκαρκίνωμα των ωοθηκών*

Όταν χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως ως μονοθεραπεία, έχει συχνά χρησιμοποιηθεί σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους (περίπου 40 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος) χορηγούμενη ανά διαστήματα των 4 εβδομάδων.

Όταν συνδυάζεται με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιες δόσεις μεταξύ 0,3 και 0,4 mg/kg σωματικού βάρους (12 έως 16 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος) ανά διαστήματα των 4 έως 6 εβδομάδων.

#### *Προχωρημένο νευροβλάστωμα*

Δόσεις μεταξύ 100 και 240 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος (κάποιες φορές διηρημένες ισόποσα για 3 διαδοχικές ημέρες) μαζί με διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, έχουν χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και/ή άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα.

#### *Κακόηθες μελάνωμα*

Υπερθερμική περιφερική αιμάτωση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία σε χειρουργική επέμβαση πρώιμου κακοήθους μελάνωματος και ως παρηγορητική θεραπεία για προχωρημένη αλλά εντοπισμένη νόσο. Λεπτομέρειες επί της χρησιμοποιηθείσας τεχνικής αιμάτωσης και της δοσολογίας θα πρέπει να αναζητούνται στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ένα τυπικό εύρος δόσης για αιμάτωση των άνω άκρων είναι 0,6-1,0 mg/kg σωματικού βάρους και για αιμάτωση των κάτω άκρων είναι 0,8-1,5 mg/kg σωματικού βάρους.

#### *Σάρκωμα μαλακών μορίων*

Υπερθερμική περιφερική αιμάτωση με μελφαλάνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση όλων των σταδίων των εντοπισμένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων, συνήθως σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση. Λεπτομέρειες επί της χρησιμοποιηθείσας τεχνικής αιμάτωσης και της δοσολογίας θα πρέπει να αναζητούνται στην επιστημονική βιβλιογραφία. Ένα τυπικό εύρος δόσης για αιμάτωση των άνω άκρων είναι 0,6-1,0 mg/kg σωματικού βάρους και για αιμάτωση των κάτω άκρων είναι 1-1,4 mg/kg σωματικού βάρους. Η μελφαλάνη έχει επίσης χορηγηθεί με ακτινομυκίνη D και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επιστημονική βιβλιογραφία για λεπτομέρειες σχετικά με τα δοσολογικά σχήματα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Melphalan/Tillomed, στη συμβατική δοσολογία, ενδείκνυται μόνο σπανίως σε παιδιά και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία 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 δοσολογία, με βάση την επιφάνεια σώματος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε επίσης στην παράγραφο 4.4 για την προπυλενογλυκόλη.

#### Ηλικιωμένοι

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

Η εμπειρία με τη χρήση υψηλών δόσεων μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Θα πρέπει συνεπώς να λαμβάνεται μέριμνα για τη διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων, πριν από τη χορήγηση υψηλής δόσης μελφαλάνης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν ειδικές συστάσεις για την προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που λαμβάνουν ενδοφλέβια μελφαλάνη και προτείνεται ότι η τρέχουσα πρακτική για την προσαρμογή της δοσολογίας βάσει της γενικής κατάστασης του ασθενή μεγαλύτερης ηλικίας και του βαθμού της μυελοκαταστολής που σημειώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνεχίζεται.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν δικαιολογούν μια απόλυτη σύσταση για μείωση της δοσολογίας κατά τη χορήγηση της μελφαλάνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αλλά μπορεί να είναι συνετό να χρησιμοποιείται αρχικώς μια μειωμένη δοσολογία μέχρι να εδραιωθεί ανοχή. Όταν το Melphalan/Tillomed χρησιμοποιείται σε συμβατική ενδοφλέβια δοσολογία ( $8-40 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος), συνιστάται η αρχική δόση να είναι μειωμένη κατά 50% και η επακόλουθη δοσολογία να καθορίζεται ανάλογα με το βαθμό της αιματολογικής καταστολής.

Σε υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις του Melphalan/Tillomed ( $100$  έως  $240 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος), η ανάγκη μείωσης της δόσης εξαρτάται από το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, από το εάν τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα επανεγχύνονται, και από τη θεραπευτική ανάγκη. Ως οδηγός, για τη θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης χωρίς διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $30$  έως  $50 \text{ ml/min}$ ), μια μείωση της δόσης κατά 50% είναι συνήθης.

Η υψηλή δόση μελφαλάνης χωρίς διάσωση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων δεν συνιστάται σε ασθενείς με πιο σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

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

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε επίσης στην παράγραφο 4.4 για την προπυλενογλυκόλη.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε επίσης στην παράγραφο 4.4 για την προπυλενογλυκόλη.

#### Τρόπος χορήγησης

##### Ένεση/έγχυση

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και, εάν χρειάζεται, για την αραιώση του

φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.  
Μετά την ανασύσταση, η εμφάνιση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να είναι ένα διαυγές διάλυμα, βλ. παράγραφο 6.6.

Το ενέσιμο διάλυμα μελφαλάνης μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη των ιστών σε περίπτωση εξαγγείωσης και συνεπώς δεν θα πρέπει να χορηγείται με απευθείας ένεση σε περιφερική φλέβα. Συνιστάται η χορήγηση του ενέσιμου διαλύματος μελφαλάνης να γίνεται με βραδεία ένεση σε μια ενδοφλέβια έγχυση ταχείας ροής μέσω μιας απολυμασμένης θύρας ένεσης ή μέσω μιας κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Εάν υψηλή δόση ένεσης μελφαλάνης χορηγείται με ή χωρίς μεταμόσχευση (αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων), συνιστάται χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής καθώς μπορεί να συμβεί εξαγγείωση και επακόλουθη τοπική βλάβη ιστού εάν χρησιμοποιηθεί περιφερική χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την περιφερική αρτηριακή αιμάτωση, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στη βιβλιογραφία για την αναλυτική μεθοδολογία.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

1. Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
2. Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Melphalan/Tillomed είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο που εμπίπτει στη γενική κατηγορία των αλκυλιούντων παραγόντων.

Το Melphalan/Tillomed πρέπει να χορηγείται υπό την εποπτεία μιας εξειδικευμένης ογκολογικής υπηρεσίας που διαθέτει εξοπλισμούς για την τακτική παρακολούθηση των κλινικών βιοχημικών και αιματολογικών επιδράσεων κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση. Λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων που ενέχονται και του επιπέδου της απαιτούμενης υποστηρικτικής φροντίδας, η χορήγηση υψηλής δόσης ένεσης μελφαλάνης πρέπει να γίνεται μόνο από έμπειρους κλινικούς γιατρούς.

Όπως και με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες υψηλής δόσης, θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την πρόληψη του συνδρόμου λύσης όγκου.

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

Τα μάτια, το δέρμα και οι βλεννογόνοι των ασθενών πρέπει να προστατεύονται από την επαφή με το διάλυμα μελφαλάνης για ένεση/έγχυση ή το ανασυσταθέν διάλυμα.

Εφόσον η μελφαλάνη είναι μυελοκατασταλτική, οι συχνές αιματολογικές εξετάσεις είναι απαραίτητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η χορήγηση της δοσολογίας θα πρέπει να καθυστερεί ή να προσαρμόζεται εάν είναι απαραίτητο.

Η μελφαλάνη μπορεί να προκαλέσει τοπική βλάβη των ιστών, εάν συμβεί εξαγγείωση και κατά συνέπεια, δεν πρέπει να χορηγείται με απευθείας ένεση σε περιφερική φλέβα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση Melphalan/Tillomed, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακών παραγόντων και χορήγησης προϊόντων αίματος, όπως απαιτείται.

Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη διασφάλιση ικανοποιητικής κατάστασης του οργανισμού και λειτουργίας των οργάνων πριν τη χρήση υψηλών δόσεων Melphalan/Tillomed.

Το Melphalan/Tillomed πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία λόγω της αυξημένης τοξικότητας στο μυελό των οστών.

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς προφυλάξεις αντισύλληψης κατά τη λήψη της μελφαλάνης, έως και τρεις μήνες για τους άνδρες ασθενείς και 6 μήνες για τις γυναίκες ασθενείς μετά το τέλος της θεραπείας. Για τον καρκίνο των ωοθηκών, συνιστώνται μη ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης.

#### *Παρακολούθηση*

Η καταστολή του μυελού των οστών, με λευκοπενία και θρομβοπενία, είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο χρόνος της μέγιστης καταστολής είναι μεταβλητός και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση των τιμών των μετρήσεων αίματος, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία, για να αποφευχθεί η πιθανότητα υπερβολικής μυελοκαταστολής και 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.

Η επίπτωση της διάρροιας, του εμέτου και της στοματίτιδας αποτελεί δοσοπεριοριστική τοξικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις μελφαλάνης σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η προκαταρκτική θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της γαστρεντερικής βλάβης που προκαλείται από υψηλή δόση μελφαλάνης και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η βιβλιογραφία για λεπτομέρειες.

#### *Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος κατά τους πρώτους 5 μήνες της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και ιστορικό θρόμβωσης). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και πρέπει να αναλαμβάνονται δράσεις για την ελαχιστοποίηση όλων των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Οι συστάσεις για τη θρομβοπροφύλαξη και τη δοσολογία/αντιπηκτική θεραπεία παρέχονται στην παράγραφο 4.2.

Συνιστάται στους ασθενείς και στους γιατρούς να είναι προσεκτικοί για τα σημεία και τα συμπτώματα της θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος, διόγκωση βραχίονα ή ποδιού. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει οποιοδήποτε θρομβοεμβολικό επεισόδιο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά η τυπική αντιπηκτική θεραπεία. Μόλις ο ασθενής σταθεροποιηθεί στην αντιπηκτική θεραπεία και αντιμετωπιστούν τυχόν επιπλοκές του θρομβοεμβολικού επεισοδίου, η θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη μπορεί να ξαναρχίσει στην αρχική δόση ανάλογα με την εκτίμηση οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

## *Ουδετεροπενία και θρομβοπενία*

### *Ηλικιωμένοι*

Αυξημένο ποσοστό αιματολογικών τοξικοτήτων, ιδιαίτερα ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, παρατηρήθηκε σε νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικιωμένων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη. Συνιστάται στους ασθενείς και στους γιατρούς να είναι προσεκτικοί για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των πετεχειών και των επιστάξεων, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν τα περιγραφόμενα συνδυαστικά σχήματα φαρμάκων (παράγραφος 4.8).

### *Μεταλλαξιογένεση*

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε ζώα και έχουν παρατηρηθεί χρωμοσωμικές εκτροπές σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το φάρμακο. Έχει επίσης δείχθει ότι η μελφαλάνη είναι καρκινογόνος σε ζώα (παράγραφος 5.3) και η πιθανότητα μιας παρόμοιας επίδρασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον σχεδιασμό της μακροχρόνιας διαχείρισης του ασθενή.

Καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με επακόλουθη αμηνόρροια εμφανίζεται σε σημαντικό αριθμό προεμμηνοπαυσιακών ασθενών. Υπάρχουν ενδείξεις από ορισμένες μελέτες σε ζώα ότι η μελφαλάνη μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη σπερματογένεση. Επομένως, είναι πιθανό η μελφαλάνη να προκαλέσει παροδική ή μόνιμη στειρότητα σε άνδρες ασθενείς.

### *Καρκινογένεση*

#### *Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)*

Έχει αναφερθεί ότι η μελφαλάνη, όπως συμβαίνει και με άλλους αλκυλιούντες παράγοντες, είναι λευχαιμογόνος στον άνθρωπο, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας μετά από μακρά θεραπεία συνδυασμού με ακτινοθεραπεία.

Έχουν υπάρξει αναφορές οξείας λευχαιμίας μετά από θεραπεία με μελφαλάνη για νόσους όπως αμυλοείδωση, κακώθες μελάνωμα, πολλαπλό μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία, σύνδρομο ψυχροσυγκολλητινών και καρκίνος των ωοθηκών.

Μια σύγκριση ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν αλκυλιούντες παράγοντες με εκείνους που δεν έλαβαν, έδειξε ότι η χρήση αλκυλιούντων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της μελφαλάνης, αύξησε σημαντικά την επίπτωση οξείας λευχαιμίας.

Ο κίνδυνος λευχαιμογένεσης πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού θεραπευτικού οφέλους όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης της μελφαλάνης, ειδικά εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης της μελφαλάνης σε συνδυασμό με θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη, καθώς έχει δείχθει ότι αυτοί οι συνδυασμοί μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λευχαιμογένεσης. Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, οι γιατροί πρέπει επομένως να εξετάζουν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή με τις συνήθεις μετρήσεις για να διασφαλίσουν την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου και να ξεκινήσουν θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

### *Συμπαγείς όγκοι*

Η χρήση αλκυλιούντων παραγόντων έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας (SPM). Ειδικότερα, η μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη και, σε μικρότερο βαθμό, με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμπαγών SPM σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα.

Τα χαρακτηριστικά του ασθενή (π.χ. ηλικία, εθνικότητα), η πρωταρχική ένδειξη και οι τρόποι θεραπείας (π.χ. ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση) καθώς και οι παράγοντες περιβαλλοντικού κινδύνου (π.χ. χρήση προϊόντων καπνού) πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη χορήγηση της μελφαλάνης.

Ο κίνδυνος πρέπει να σταθμίζεται έναντι του δυνητικού θεραπευτικού οφέλους όταν

εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης της μελφαλάνης.

#### *Αντισύλληψη*

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη, δεν συνιστώνται συνδυασμένα από στόματος αντισυλληπτικά χάπια. Εάν μια ασθενής χρησιμοποιεί επί του παρόντος συνδυασμένη από στόματος αντισύλληψη, θα πρέπει να μεταβεί σε άλλη αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. χάπια αναστολής της ωορρηξίας μόνο με προγεστερόνη, όπως δεσογεστρέλη, μέθοδος φραγμού, κ.λπ.). Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής συνεχίζεται για 4-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της συνδυασμένης από στόματος αντισύλληψης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση του ενδοφλέγιου σκευάσματος πρέπει να μειώνεται κατά 50% και να καθορίζεται στη συνέχεια σύμφωνα με την αιματολογική ανταπόκριση. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ουραιμική καταστολή του μυελού. Έχει παρατηρηθεί παροδική σημαντική αύξηση της ουρίας αίματος στα αρχικά στάδια της θεραπείας σε μυελωματικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### *5% Αιθανόλη (αλκοόλη)*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 5% αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή έως 0,4 g ανά φιαλίδιο.

Επιβλαβές για εκείνους που πάσχουν από αλκοολισμό.

Να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο, ή επιληψία.

#### *Προπυλενογλυκόλη*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει προπυλενογλυκόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της αλκοόλης.

Απαιτείται ιατρική παρακολούθηση εάν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα αλκοολικής αφυδρογονάσης όπως η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά κάτω των 5 ετών.

#### *Νάτριο*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 53,5 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 2,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Επτά φιαλίδια αντανakλούν τον ελάχιστο αριθμό φιαλιδίων για τον οποίο το όριο των 17 mmol (391 mg) νατρίου επιτυγχάνεται/υπερβαίνεται.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Εμβόλια με ζώντες οργανισμούς

Εμβολιασμοί με ζώντες οργανισμούς δεν συνιστώνται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ναλιδιξικό οξύ

Το ναλιδιξικό οξύ μαζί με υψηλής δόσης ενδοφλέβια μελφαλάνη προκάλεσε θανάτους σε παιδιά λόγω αιμορραγικής εντεροκολίτιδας. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συνδυασμένη

θεραπεία μελφαλάνης με ναλιδιζικό οξύ.

#### Βουσουλφάνη

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, για το σχήμα βουσουλφάνης-μελφαλάνης έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση μελφαλάνης σε λιγότερο από 24 ώρες μετά την τελευταία από στόματος χορήγηση βουσουλφάνης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη τοξικοτήτων.

#### Κυκλοσπορίνη

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

Αιθανόλη: παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4 για την προφυλακτική χορήγηση αιθανόλης.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όπως συμβαίνει με όλες τις κυτταροτοξικές θεραπείες, οι άνδρες και οι γυναίκες ασθενείς που χρησιμοποιούν μελφαλάνη πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές και αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης έως και τρεις μήνες για τους άνδρες ασθενείς και 6 μήνες για τις γυναίκες ασθενείς μετά το τέλος της θεραπείας. Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών πρέπει να αποφεύγεται στον καρκίνο των ωοθηκών.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μελφαλάνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός, αλλά λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων και της δομικής ομοιότητας της μελφαλάνης με γνωστές τερατογόνες ουσίες, είναι πιθανόν η μελφαλάνη να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες σε απογόνους ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία.

Το Melphalan/Tillomed δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από τον γιατρό. Σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, ο δυνητικός κίνδυνος για το έμβρυο πρέπει να σταθμίζεται έναντι του αναμενόμενου οφέλους για τη μητέρα.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μελφαλάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων της, η μελφαλάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Η μελφαλάνη προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αποτέλεσμα την αμηνόρροια σε ένα σημαντικό αριθμό προεμμηνοπαυσιακών ασθενών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η μελφαλάνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη σπερματογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι το Melphalan/Tillomed μπορεί να προκαλέσει παροδικές ή μόνιμες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανδρική γονιμότητα.

Συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με μελφαλάνη να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 3 μήνες μετά από αυτήν και να λαμβάνουν καθοδήγηση σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης υπογονιμότητας ως αποτέλεσμα της θεραπείας με μελφαλάνη.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με μελφαλάνη στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Με βάση το φαρμακολογικό προφίλ δεν αναμένεται τέτοια επίδραση. Κατά την παροχή συμβουλών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για κακοήγη νόσο, συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η γενική κατάσταση της υγείας τους.

#### 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 εμφάνισής τους, ανάλογα με την ένδειξη και τη ληφθείσα δόση και επίσης από το εάν έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: 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 αντιδράσεις                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων) | Μη γνωστές  | Δευτεροπαθής οξεία μυελογενής λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (βλ. παράγραφο 4.4)                                                                                                        |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                            | Πολύ συχνές | Καταστολή του μυελού των οστών, που οδηγεί σε λευκοπενία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία <sup>1</sup> και αναιμία                                                                                    |
|                                                                               | Σπάνιες     | Αιμολυτική αναιμία                                                                                                                                                                               |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος                                          | Σπάνιες     | Υπερευαισθησία <sup>2</sup> (βλ. διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού)                                                                                                                |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου               | Σπάνιες     | Διάμεση πνευμονοπάθεια και πνευμονική ίνωση (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων αναφορών).                                                                                                          |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                                     | Πολύ συχνές | Σε υψηλή δόση <sup>3</sup> : ναυτία, έμετος και διάρροια, στοματίτιδα                                                                                                                            |
|                                                                               | Σπάνιες     | Στοματίτιδα σε συμβατική δόση                                                                                                                                                                    |
| Ηπατοχολικές διαταραχές                                                       | Σπάνιες     | Ηπατικές διαταραχές που κυμαίνονται από μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας έως κλινικές εκδηλώσεις όπως ηπατίτιδα και ίκτερος. Φλεβοαποφρακτική νόσος μετά από θεραπεία υψηλής δόσης |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                               | Πολύ συχνές | Αλωπεκία σε υψηλή δόση                                                                                                                                                                           |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA   | Συχνότητα   | Ανεπιθύμητες αντιδράσεις                                                                 |
|------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Συχνές      | Αλωπεκία σε συμβατική δόση                                                               |
|                                                                  | Σπάνιες     | Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα και κνησμός (βλ. επίσης διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ συχνές | Μυϊκή ατροφία, μυϊκή ίνωση, μυαλγία, αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα            |
|                                                                  | Συχνές      | Σύνδρομο διαμερίσματος                                                                   |
|                                                                  | Μη γνωστές  | Μυϊκή νέκρωση, ραβδομυόλυση                                                              |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος                   | Συχνές      | Αυξημένη ουρία αίματος <sup>4</sup>                                                      |
|                                                                  | Όχι συχνές  | Οξεία νεφρική βλάβη                                                                      |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού          | Μη γνωστές  | Αζωοσπερμία και αμηνόρροια                                                               |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | Μη γνωστές  | Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή                                       |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | Πολύ συχνές | Υποκειμενική και παροδική αίσθηση θερμού και/ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος                   |
|                                                                  | Συχνές      | Φλεγμονή βλεννογόνου (βλεννογονίτιδα)                                                    |

<sup>1</sup> Αυξημένο ποσοστό αιματολογικών τοξικοτήτων, ιδίως ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, παρατηρήθηκε σε νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικιωμένων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μελφαλάνη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>2</sup> Αλλεργικές αντιδράσεις στη μελφαλάνη, όπως κνίδωση, οίδημα, δερματικά εξανθήματα και αναφυλακτική καταπληξία έχουν αναφερθεί όχι συχνά μετά από αρχική ή επακόλουθη δοσολογία, ιδίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Καρδιακή ανακοπή έχει επίσης αναφερθεί σπανίως σε σχέση με τέτοια συμβάντα.

<sup>3</sup> Μόνο με έγχυση μελφαλάνης μετά από χορήγηση περιφερικής αιμάτωσης σε άκρο.

<sup>4</sup> Παροδική σημαντική αύξηση της ουρίας αίματος έχει παρατηρηθεί στα αρχικά στάδια της θεραπείας με μελφαλάνη σε μυελωματικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη.

<sup>5</sup> Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση μελφαλάνης σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και πρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη και σε μικρότερο βαθμό με τη χρήση μελφαλάνης με λεναλιδομίδη και πρεδνιζόνη περιλαμβάνουν: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### 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 να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες

ενέργειες για την Ελλάδα στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr> και για την Κύπρο στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: + 357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα και σημεία

Οι γαστρεντερικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας, του εμέτου και της διάρροιας είναι τα πιο πιθανά σημεία οξείας υπερδοσολογίας από στόματος. Οι άμεσες επιδράσεις της οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και ο έμετος. Μπορεί επίσης να προκληθεί βλάβη στον γαστρεντερικό βλεννογόνο και έχει αναφερθεί διάρροια, μερικές φορές αιμορραγική, μετά από υπερδοσολογία. Η κύρια τοξική επίδραση είναι η καταστολή του μυελού των οστών, που οδηγεί σε λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία.

### Θεραπεία

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα, μαζί με κατάλληλες μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, θα πρέπει να λαμβάνονται εάν απαιτείται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο νοσηλείας, αντιβιοτικής κάλυψης και χρήσης αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων.

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

### Μηχανισμός δράσης

Η μελφαλάνη είναι ένας διπλής λειτουργίας αλκυλιώντας παράγοντας με ορισμένες ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Ο σχηματισμός ενδιάμεσων καρβονικών ενώσεων από καθεμία από τις δύο δις-2-χλωροαιθυλ-ομάδες διευκολύνει 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 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 αναφερόμενο ποσοστό σύνδεσης 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 τυπικής δόσης, αλλά 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 αι-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 κυμαίνονταν από 5 έως 23 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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) αιμάτωση του κάτω άκρου με 1,75 mg/kg σωματικού βάρους, μέσοι όγκοι κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση και στο κεντρικό διαμέρισμα των 2,87 ± 0,8 λίτρων και 1,01 ± 0,28 λίτρων, αντίστοιχα, καταγράφηκαν σε 11 ασθενείς με προχωρημένο κακόηθες μελάνωμα.

Η μελφαλάνη εμφανίζει περιορισμένη διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αρκετοί ερευνητές πραγματοποίησαν δειγματοληψία εγκεφαλονωτιαίου υγρού και δεν βρήκαν μετρήσιμη ποσότητα φαρμάκου. Χαμηλές συγκεντρώσεις (~ 10% αυτής στο πλάσμα) παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη μονής υψηλής δόσης σε παιδιά.

#### Βιομετασχηματισμός

Τα δεδομένα *in vivo* και *in vitro* υποδηλώνουν ότι η αυτόματη αποδόμηση παρά ο ενζυμικός μεταβολισμός είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Οι μεταβολίτες μονοϋδροξυ-μελφαλάνη και διϋδροξυ-μελφαλάνη έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα, με μέγιστα επίπεδα μετά από 60 λεπτά και 105 λεπτά, αντίστοιχα.

#### Αποβολή

Σε 13 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε από στόματος μελφαλάνη στα 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα ήταν 90 ± 57 min με το 11% του φαρμάκου να ανακτάται στα ούρα κατά τη διάρκεια 24 ωρών.

Σε 8 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μία μονή δόση εφόδου (bolus) 0,5 έως 0,6 mg/kg σωματικού βάρους, ο σύνθετος αρχικός και τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αναφέρθηκαν να είναι 7,7 ± 3,3 min και 108 ± 20,8 min, αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση, με έγχυση δύο λεπτών, δόσεων που κυμαίνονταν από 5 έως 23 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος (περίπου 0,1 έως 0,6 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 ± 6,6 min και 76,9 ± 40,7 min. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των 342,7 ± 96,8 ml/min.

Σε 15 παιδιά και 11 ενήλικες, στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση ενδοφλέβιας μελφαλάνης ( $140 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος), με προκλητή 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  $200 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος, ως έγχυση 2- έως 20-λεπτών. Η μέση κάθαρση ήταν  $581,5 \pm 182,9 \text{ ml/min}$ .

Μετά από υπερθερμική ( $39^\circ\text{C}$ ) 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 κακόηθες μελάνωμα. Καταγράφηκε μια μέση κάθαρση των  $55,0 \pm 9,4 \text{ ml/min}$ .

#### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της μελφαλάνης μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

##### Ηλικιωμένοι

Δεν καταδείχθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης της μελφαλάνης ή με τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής της μελφαλάνης (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Μεταλλαξιγένεση

Η μελφαλάνη είναι μεταλλαξιγόνο στα ζώα.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους με χρήση μονής ενδοπεριτοναϊκής ένεσης μελφαλάνης σε δόση 0,48 φορές μεγαλύτερη από τη Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση (ΜΣΑΔ) αποκάλυψαν εμβryo-θνησιγόνες και τερατογόνες επιδράσεις. Οι συγγενείς ανωμαλίες περιλάμβαναν αυτές του εγκεφάλου (υπανάπτυξη, παραμόρφωση, μηνιγγοκήλη και εγκεφαλοκήλη), του οφθαλμού (ανοφθαλμία και μικρόφθαλμος), μείωση της κάτω γνάθου και της ουράς και ηπατοκήλη. Σημειώθηκαν υψηλές εμβρυϊκές απώλειες και παρατηρήθηκαν εμβρυϊκές ανωμαλίες μετά από έκθεση σε μια ελάχιστη δόση 0,48 φορές μεγαλύτερη από τη ΜΣΑΔ και 0,81 φορές μεγαλύτερη από τη ΜΣΑΔ τις Ημέρες 6 και 9, 13 αντίστοιχα. Μονή δόση 2,42 φορές μεγαλύτερη από τη ΜΣΑΔ τις Ημέρες 12 έως 14 οδήγησε σε εμβρυϊκή θνησιμότητα (30%) αλλά όχι σε εμβρυϊκές ανωμαλίες (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Μελέτες Γονιμότητας

Σε ποντικούς, η μελφαλάνη σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης κατέδειξε αναπαραγωγικές επιδράσεις που αποδίδονται σε κυτταροτοξικότητα σε συγκεκριμένα στάδια των αρσενικών γεννητικών κυττάρων και προκάλεσε επικρατούσες θνησιγόνες μεταλλάξεις και κληρονομικές μετατοπίσεις σε μετα-μειωτικά γεννητικά κύτταρα, ιδιαίτερα σε σπερματίδες μεσαίου έως όψιμου σταδίου.

Τα θηλυκά έλαβαν μελφαλάνη σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης και στη συνέχεια συμβίωσαν με ένα αρσενικό μη υποβαλλόμενο σε θεραπεία για το μεγαλύτερο μέρος της αναπαραγωγικής τους ζωής. Σημειώθηκε έντονη μείωση στον αριθμό των νεογνών ανά γέννα κατά το πρώτο διάστημα μετά τη θεραπεία, ακολουθούμενη από μια σχεδόν πλήρη ανάκαμψη. Στη συνέχεια, σημειώθηκε σταδιακή μείωση στον αριθμό των νεογνών ανά γέννα. Αυτό συνέβη ταυτόχρονα με μια μείωση του ποσοστού των παραγωγικών θηλυκών, εύρημα

που συνδέεται με μια επαγόμενη μείωση του αριθμού των μικρών ωοθυλακίων (βλ. παράγραφο 4.6).

### **Γονοτοξικότητα**

Η μελφαλάνη έχει δοκιμαστεί για γονοτοξικότητα σε έναν αριθμό βραχυπρόθεσμων αναλύσεων, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Σε ποντικούς, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μελφαλάνης σε δόσεις 0,10-3,25 φορές μεγαλύτερες από τη ΜΣΑΔ αύξησε τις συχνότητες των επικρατούσων θνησιγόνων μεταλλάξεων, των χρωμοσωμικών εκτροπών, της ανταλλαγής των αδελφών χρωματίδων, των μικροπυρήνων και των θραύσεων της αλυσίδας DNA.

Οι παρατηρηθείσες μεταλλάξεις προήλθαν κυρίως από μεγάλες αποκοπές στα μετασπερματογόνια κύτταρα ενώ άλλοι τύποι μεταλλαξιογόνων μηχανισμών επικράτησαν στα σπερματογόνια κύτταρα.

Αυτά τα *in vivo* δεδομένα υποστηρίζονται από μελέτες *in vitro* που δείχνουν ότι η επεξεργασία κυτταροκαλλιέργειας με μελφαλάνη (σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 0,1 έως 25  $\mu\text{M}$ ) προκάλεσε επίσης βλάβη στο DNA.

Επιπλέον, προκάλεσε ανευπλοειδία και φυλοσύνδετες υπολειπόμενες θνησιγόνες μεταλλάξεις στη *Drosophila* και μετάλλαξη σε βακτήρια. Ήταν θετική με όλα τα στελέχη στη δοκιμασία κατά Ames σε συγκεντρώσεις 200  $\mu\text{g}$ /τρυβλίο και άνω. Η μεταλλαξιογόνος δραστηριότητα της μελφαλάνης αυξήθηκε κατά 3 φορές παρουσία παρασκευασμάτων μεταβολισμού εμπλουτισμένων με ομογενοποιημένο ήπαρ S9, το οποίο είναι μη αναμενόμενο, καθώς η μελφαλάνη δεν θεωρείται ότι χρήζει ηπατικής ενεργοποίησης για να προκαλέσει κυτταροτοξική επίδραση.

### **Καρκινογένεση**

Η μελφαλάνη είναι ένας αλκυλιώντας παράγοντας άμεσης δράσης που είναι καρκινογόνος μέσω ενός γονοτοξικού μηχανισμού, ο οποίος υποστηρίζεται επαρκώς από μελέτες σε ζώα.

Αναφέρθηκε ανάπτυξη νεοπλασματικών όγκων σε αρουραίους μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μελφαλάνης σε δόσεις 0,15-1,61 φορές μεγαλύτερες από τη ΜΣΑΔ. Σε ποντικούς, το δυναμικό καρκινογένεσης παρατηρήθηκε σε δόσεις 0,02-1,39 φορές μεγαλύτερες από τη ΜΣΑΔ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Κόνις**

Ποβιδόνη

Υδροχλωρικό οξύ, αραιό (για ρύθμιση του pH)

#### **Διαλύτης**

Νάτριο κιτρικό διυδρικό

Προπυλενογλυκόλη

Αιθανόλη

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο κόνεως και διαλύτη: 3 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα: Μετά την ανασύσταση το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Κάθε μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα θα πρέπει να απορρίπτεται. Το Melphalan/Tillomed έχει περιορισμένο χρόνο ζωής και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Ανασυσταθέν και περαιτέρω αραιωμένο διάλυμα για έγχυση: Ο μέγιστος χρόνος από την έναρξη της ανασύστασης μέχρι το τέλος της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη 1,5 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25°C).

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση και την αραιώση, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κόνις: διαυγές φιαλίδιο από χυτή ύαλο τύπου I, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο με επικάλυψη opniflex 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 φιαλίδιο από χυτή ύαλο τύπου I, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο 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 και άλλος χειρισμός**

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 τον χειρισμό αυτού του φαρμάκου.
- Το προσωπικό θα πρέπει να φέρει κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό με μάσκες προσώπου, προστατευτικά γυαλιά και γάντια κατά την ανασύσταση του σκευάσματος.
- Τυχόν υλικά που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, πρέπει να απορρίπτονται σε δοχεία απορριμμάτων για μολυσμένο υλικό για καύση 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 γιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε αμέσως τις προσβεβλημένες περιοχές με σαπούνι και άφθονο κρύο νερό και συμβουλευτείτε αμέσως έναν γιατρό. 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.

#### Ανασύσταση

Το Melphalan/Tillomed πρέπει να προετοιμάζεται σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25°C), με ανασύσταση της κόνεως με τον παρεχόμενο διαλύτη-αραιωτικό.

Είναι σημαντικό, τόσο η παρεχόμενη κόνις όσο και ο παρεχόμενος διαλύτης, να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 25°C) πριν από την έναρξη της ανασύστασης.

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

Η ανακίνηση του σκευάσματος οδηγεί σε μια σημαντική ποσότητα πολύ μικρών φυσαλίδων αέρα. Αυτές οι φυσαλίδες μπορούν να παραμείνουν για 2 έως 3 λεπτά 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 ποσότητα ίση με 5 mg ανά ml άνυδρης μελφαλάνης. Η μη τήρηση των προαναφερθέντων βημάτων προετοιμασίας μπορεί να οδηγήσει σε ατελή διάλυση της μελφαλάνης.

Το διάλυμα Melphalan/Tillomed έχει περιορισμένη σταθερότητα και θα πρέπει να προετοιμάζεται αμέσως πριν από τη χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να ψύχεται καθώς αυτό θα προκαλέσει καθίζηση.

#### Σύμμιξη

Μεταφέρετε 10 ml του παραπάνω ανασυσταθέντος διαλύματος που έχει συγκέντρωση 5 mg/ml άνυδρης μελφαλάνης σε σάκκο έγχυσης που περιέχει 100 ml ενέσιμου χλωριούχου νατρίου 0,9%. Αναμίξτε αυτό το αραιωμένο διάλυμα καλά για να ληφθεί ονομαστική συγκέντρωση 0,45 mg/ml άνυδρης μελφαλάνης.

Όταν αραιώνεται περαιτέρω σε διάλυμα έγχυσης, το Melphalan/Tillomed έχει μειωμένη σταθερότητα και ο ρυθμός αποδόμησης αυξάνεται γρήγορα με την άνοδο της θερμοκρασίας. **Εάν το Melphalan/Tillomed εγχυθεί σε θερμοκρασία δωματίου περίπου 25°C, ο μέγιστος χρόνος από την προετοιμασία του διαλύματος έως την ολοκλήρωση της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη 1,5 ώρα.**

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

Εάν εμφανιστεί ορατή θολότητα ή κρυστάλλωση στα ανασυσταθέντα ή αραιωμένα διαλύματα, το παρασκεύασμα πρέπει να απορρίπτεται.

#### Απόρριψη

Οποιαδήποτε ποσότητα διαλύματος που δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά από 1,5 ώρα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες γραμμές για τον χειρισμό και την απόρριψη των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstraße 5/5a  
12529 Schönefeld  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

75592/28-06-2024

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Ιουνίου 2018  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουνίου 2024

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

23/06/2025