

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Melphalan Macure 50 mg pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder melfalanhydroklorid tilsvarende 50 mg melfalan.

Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 10 ml oppløsningsvæske.

Etter rekonstitusjon inneholder hver ml av den rekonstituerte oppløsningen 5 mg melfalan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass 53,5 mg natrium, 0,4 g etanol og 6,2 g propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Pulver: Hvitt til blekgult lyofilisert pulver

Oppløsningsvæske: En klar, fargeløs oppløsning, uten synlige partikler

Den rekonstituerte oppløsningens pH er mellom 6,0 og 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melfalan i konvensjonell intravenøs dose er indisert for behandling av multipel myelomatose og fremskreden eggstokkreft.

Melfalan i høy intravenøs dose er indisert, med eller uten hematopoietisk stamcelletransplantasjon, for behandling av multipel myelomatose og barne-nevroblastom.

Melfalan administrert ved regional arterieperfusjon er indisert for behandling av lokalisert malignt melanom i ekstremitetene samt lokalisert bløtvevsarkom i ekstremitetene.

I indikasjonene over kan melfalan brukes alene eller i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med melfalan skal overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftbehandling.

Med tanke på de farene som er involvert og nivået av pleie som er nødvendig (se pkt. 4.4), skal administrering av melfalan i høy dose bare utføres i spesialiserte sentre med egnede fasiliteter, og skal bare utføres av erfarne klinikere. Ettersom melfalan er myelosuppressiv, er hyppige blodtelling viktige under behandling, og doseringen bør forsinkes eller justeres om nødvendig (se pkt. 4.4).

Under intravenøs administrering skal pasienten beskyttes mot ekstern kontakt med melfalan injeksjons-/infusjonsoppløsning (se pkt. 4.4).

Tromboemboliske hendelser

Melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller deksametason er forbundet med økt risiko for venetromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli). Tromboprophylakse skal administreres i minst de 5 første månedene av behandlingen, særlig hos pasienter med ekstra trombotiske risikofaktorer. Avgjørelsen om å iverksette antitrombotiske tiltak skal tas etter en nøye vurdering av den enkelte pasientens underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis pasienten opplever tromboemboliske hendelser, må behandlingen seponeres og standard antikoagulasjonsbehandling igangsettes. Når pasienten er stabilisert på antikoagulasjonsbehandling og eventuelle komplikasjoner med den tromboemboliske hendelsen er under kontroll, kan melfalan i kombinasjon med lenalidomid og prednison eller talidomid og prednison eller deksametason startes opp igjen i den opprinnelige dosen, avhengig av en nytte-risiko-vurdering. Pasienten skal fortsette med antikoagulasjonsbehandling under behandlingsforløpet med melfalan.

Dosering

Voksne

Intravenøst

Generell informasjon

Melfalan er kun til intravenøs bruk og regional arterieperfusjon. Melfalan skal ikke gis uten hematopoietisk stamcellestøtte ved doser over 140 mg/m².

For intravenøs administrering anbefales det at melfalan injiseres langsomt i en hurtigrennende infusjonsoppløsning via en avstrøken injeksjonsporst. Hvis direkte injisering i en hurtigrennende infusjon ikke er mulig, kan melfalan administreres fortynnet i en infusjonspose.

Det skal også utvises forsiktighet for å unngå mulig ekstravasasjon av melfalan i tilfeller med dårlig perifer venetilgang, og det bør vurderes å bruke en sentralvenøs linje.

Myelomatose

Konvensjonell dose

Melfalan administreres på intermitterende grunnlag alene, eller i kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler ved doser som varierer mellom 8 mg/m² kroppsareal og 30 mg/m² kroppsareal, gitt ved intervaller på mellom 2 og 6 uker. Administrering av prednison har også blitt inkludert i en rekke regimer. Litteraturen bør konsulteres for mer presise opplysninger om behandlingsprotokoller.

Ved bruk som enkeltstående middel er en typisk intravenøs dose 0,4 mg/kg kroppsvekt (16 mg/m² kroppsoverflate) gjentatt med egnede intervaller (f. eks. en gang hver 4. uke), forutsatt at perifere blodtall er gjenopprettet i denne perioden.

Høy dose

Regimer med høy dose bruker vanligvis enkeltdoser intravenøst, på mellom 100 og 200 mg/m² kroppsoverflate (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg kroppsvekt), men hematopoietisk stamcellestøtte blir vesentlig etter doser over 140 mg/m² kroppsoverflate.

Ved nedsatt nyrefunksjon må dosen reduseres med 50 %. I lys av den alvorlige myelosuppresjonen som induseres ved høydoseinjeksjon av melfalan bør behandlingen foregå ved spesialisentre med egnede fasiliteter, og bare erfarent klinisk personell bør foreta administrasjonen (se pkt. 4.4).

Fremskredent adenokarcinom i ovarier

Ved bruk intravenøst som enkeltstående middel har en dose på 1 mg/kg kroppsvekt (ca. 40 mg/m² kroppsoverflate) gitt i intervaller på 4 uker, ofte vært brukt.

Ved kombinasjon med andre cytotoksiske legemidler har intravenøse doser på mellom 0,3 og 0,4 mg/kg kroppsvekt (12 til 16 mg/m² kroppsoverflate) vært brukt i intervaller på 4 til 6 uker.

Fremskredent neuroblastom

Doser på mellom 100 og 240 mg/m² kroppsoverflate (noen ganger fordelt likt over 3 påfølgende dager) sammen med hematopoietisk stamcellestøtte, har vært brukt enten alene eller i kombinasjon med strålebehandling og/eller andre cytotoksiske legemidler.

Malignt melanom

Hypertermisk regional perfusjon med melfalan har vært brukt som et hjelpemiddel i kirurgi for tidlig malignt melanom og som palliativ behandling for fremskreden, men lokalisert sykdom. Den vitenskapelige litteraturen skal konsulteres for detaljer om den perfusjonsteknikken og doseringen som skal brukes. Et typisk doseringsområde for perfusjon i øvre ekstremiteter er 0,6–1,0 mg/kg kroppsvekt, og for perfusjon i nedre ekstremiteter er det 0,8–1,5 mg/kg kroppsvekt.

Mykvevssarkom

Hypertermisk regional perfusjon med melfalan har vært brukt i behandling av alle stadier av lokalisert bløtvevssarkom, vanligvis i kombinasjon med kirurgi. Den vitenskapelige litteraturen skal konsulteres for detaljer om den perfusjonsteknikken og doseringen som skal brukes. Et typisk doseringsområde for perfusjon i øvre ekstremiteter er 0,6–1,0 mg/kg kroppsvekt, og for perfusjon i nedre ekstremiteter er det 1–1,4 mg/kg kroppsvekt. Melfalan er også blitt gitt med aktinomucin D, og faglitteraturen bør konsulteres for opplysninger om doseregimer.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Melfalan i konvensjonelle doser er bare sjeldent indisert hos barn, og doseringsretningslinjer kan ikke oppgis.

Melfalan i høy dose, i forbindelse med hematopoietisk stamcellestøtte, har vært brukt ved barn-neuroblastom, og doseringsretningslinjer basert på kroppsoverflate kan brukes.

Se også avsnittet om propylenglykol i pkt. 4.4.

Eldre

Selv om melfalan ofte brukes i konvensjonell dose hos eldre, er det ingen spesifikk informasjon tilgjengelig vedrørende administrering til denne undergruppen av pasienter.

Erfaring i bruk av melfalan i høy dose hos eldre pasienter er begrenset. Man må derfor være oppmerksom for å sikre adekvat ytelsesstatus og organfunksjon før melfalan i høy dose brukes hos eldre pasienter.

De begrensede dataene som finnes, støtter ikke spesifikke dosejusteringsanbefalinger for eldre pasienter som får melfalan intravenøst, og antydning at gjeldende praksis for dosejustering basert på den eldre pasientens allmenntilstand og graden av myelosuppresjon under behandling bør fortsettes.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Utskillelse av melfalan kan, selv om den varierer, reduseres ved nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske data som er tilgjengelige i dag, rettferdiggjør ikke en absolutt anbefaling om dosereduksjon når melfalan administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det kan likevel være klokt å bruke en redusert dose innledningsvis til toleranse er fastslått. Når melfalan brukes i konvensjonell intravenøs dose (8–40 mg/m² kroppsoverflate), anbefales det at den innledende dosen skal reduseres med 50 %, og etterfølgende dosering fastsettes i henhold til graden av hematologisk suppresjon.

For høye intravenøse doser med melfalan (100 til 240 mg/m² kroppsoverflate) avhenger behovet for dosereduksjon av graden av nedsatt nyrefunksjon, hvorvidt hematopoietiske stamceller reinfunderes, samt terapeutiske behov. Som en veiledning er det vanlig med en dosereduksjon på 50 % for behandling med melfalan i høy dose uten hematopoietisk stamcellestøtte hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 til 50 ml/min).

Melfalan i høy dose uten hematopoietisk stamcellestøtte anbefales ikke hos pasienter med alvorligere nedsatt nyrefunksjon. Melfalan i høy dose med hematopoietisk stamcellestøtte har vært vellykket, også hos dialyseavhengige pasienter med nyresvikt i sluttstadium. Den relevante litteraturen bør derfor konsulteres for detaljer.

Se også avsnittet om propylenglykol i pkt. 4.4.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Se avsnittet om propylenglykol i pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Injeksjon/infusjon

For instruksjoner vedrørende rekonstituering, og fortynning hvis aktuelt, av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Etter rekonstituering skal legemidlet være en klar oppløsning, se pkt. 6.6.

Melfalan kan forårsake lokal vevsskade dersom det oppstår ekstravasasjon. Derfor skal det ikke administreres ved direkte injeksjon i en perifer vene. For intravenøs administrering anbefales det at melfalan injiseres langsomt i en hurtigrennende infusjonsoppløsning via en avstrøken injeksjonsport eller via en sentralvenøs slange.

Dersom høydoseinjeksjon av melfalan administreres med eller uten transplantasjon (autolog beinmarg, allogenetisk eller hematopoietisk stamcelle), anbefales administrasjon via en sentralvenøs slange som ekstravasasjon, og etterfølgende lokal vevsskade kan forekomme dersom det brukes perifer administrasjon (se pkt. 4.4).

For regional arterieperfusjon skal litteraturen konsulteres for detaljert metodologi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Melfalan er et cytotoxisk legemiddel i den generelle klassen for alkylerende midler.

Melfalan skal administreres under veiledning av en onkologisk spesialist som har de nødvendige fasilitetene for en regelmessig overvåking av kliniske biokjemiske og hematologiske virkninger under og etter administrasjon. Med tanke på de farene som er involvert og nivået av pleie som er nødvendig, skal administrering av melfalan i høy dose bare utføres av erfarne klinikere.

Som med all høydose kjemoterapi skal det tas forholdsregler for å forhindre tumorlysesyndrom.

Immunisering med vaksiner med levende organismer har potensial for å forårsake infeksjon hos immunkompromitterte verter. Derfor anbefales ikke immunisering med vaksiner med levende organismer.

Pasientens øyne, hud og slimhinner må beskyttes mot kontakt med melfalan injeksjons-/infusjonsoppløsning eller rekonstituert oppløsning.

Ettersom melfalan er myelosuppressiv er det essensielt med hyppige blodtelling under behandling, og doseringen skal utsettes eller justeres i samsvar med dette.

Melfalan kan forårsake lokal vevsskade dersom det oppstår ekstravasasjon. Derfor skal det ikke administreres ved direkte injeksjon i en perifer vene.

Hos pasienter som får melfalan i høy dose, skal man vurdere profylaktisk administrering av anti-infeksjonsmidler og administrering av blodprodukter etter behov. Man må være oppmerksom for å sikre adekvat ytelsesstatus og organfunksjon før melfalan i høy dose brukes.

Melfalan skal brukes med forsiktighet hos pasienter som nylig har gjennomgått strålebehandling eller kjemoterapi, med tanke på økt beinmargstoksisitet.

Som med all cytotoxisk kjemoterapi skal det brukes adekvat prevensjon når man får melfalan, i opptil tre måneder for mannlige pasienter og seks måneder for kvinnelige pasienter etter behandlingsslutt. Ved eggstokkreft anbefales det å bruke hormonfri prevensjon.

Overvåking

Beinmargsdepresjon, med leukopeni og trombocytopeni, er den viktigste bivirkningen. Tidspunktet for største depresjon er variabelt, og blodtall må overvåkes nøye både under og etter behandling for å unngå risiko for unødig myelosuppresjon og irreversibel beinmargsaplasti. Blodtallene kan fortsette å falle etter at behandlingen er stoppet, så ved første tegn på unormalt stort fall i leukocyt- eller blodplattetall skal behandlingen avbrytes midlertidig.

Forekomst av diaré, oppkast og stomatitt blir den dosebegrensende toksisiteten hos pasienter som får høye intravenøse doser med melfalan i forbindelse med analog beinmargstransplantasjon. Forhåndsbehandling med syklofosfamid synes å redusere alvorlighetsgraden av gastrointestinal skade forårsaket av melfalan i høy dose. Litteraturen skal konsulteres for detaljer.

Tromboemboliske hendelser

Pasienter behandlet med melfalan i kombinasjon med lenalidomid og prednison eller talidomid og prednison eller deksametason, har en økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.8). Risikoen er tilsynelatende størst de første fem behandlingsmånedene, spesielt hos pasienter med ytterligere trombotiske risikofaktorer (f.eks. røyking, hypertensjon, hyperlipidemi og tidligere trombose). Disse pasientene bør overvåkes nøye, og det bør treffes tiltak for å minimere alle modifiserbare risikofaktorer. Anbefalinger for tromboproteksjon og dose-/antikoaguleringsbehandling gis i pkt. 4.2.

Pasienter og leger anbefales å være oppmerksomme på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter bør få beskjed om å oppsøke lege dersom de får symptomer som kortpustethet, brystmerter samt hevelse i armer eller bein. Dersom en pasient opplever tromboemboliske hendelser, må behandlingen avsluttes umiddelbart, og standard antikoaguleringsbehandling startes. Når pasienten er stabilisert på antikoaguleringsbehandlingen og eventuelle komplikasjoner av den tromboemboliske hendelsen er håndtert, kan melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller deksametason startes på nytt ved opprinnelig dose avhengig av en vurdering av risiko og nytte. Pasienten bør fortsette antikoaguleringsbehandling under hele behandlingsforløpet.

Nøytropeni og trombocytopeni

Eldre

Økt frekvens av hematologiske toksisiteter, spesielt nøytropeni og trombocytopeni, ble observert ved nylig diagnostisert eldre myelomatose hos pasienter behandlet med melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller deksametason. Pasienter og leger anbefales å være

oppmerksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier og epistakser, spesielt hos pasienter som får de beskrevne kombinerte legemiddelregimene (pkt. 4.8).

Mutagenisitet

Melfalan er mutagent i dyr, og kromosomavvik har vært observert hos pasienter som får behandling med legemidlet. Melfalan er også påvist å være kreftfremkallende hos dyr (pkt. 5.3), og det bør tas hensyn til risikoen for en lignende virkning ved utforming av pasientens langsiktige behandling.

Suppresjon av eggstokkfunksjonen med påfølgende amenoré forekommer hos et betydelig antall pasienter før overgangsalderen. Det finnes dokumentasjon fra noen dyrestudier på at melfalan kan ha en bivirkning på spermatogenesen. Det er derfor mulig at melfalan kan forårsake midlertidig eller permanent sterilitet hos mannlige pasienter.

Karsinogenitet

Akutt myeloid leukemi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)

Det foreligger rapporter om at melfalan, i likhet med andre alkyleringsmidler, er leukemogen hos mennesker, spesielt hos eldre pasienter etter lang kombinasjonsbehandling og radioterapi.

Det har vært rapporter om at det har oppstått akutt leukemi etter melfalanbehandling for sykdommer som amyloid, malignt melanom, myelomatose, makroglobulinemi, kuldeagglutinasjonssyndrom og eggstokkreft.

En sammenligning av pasienter med eggstokkreft som fikk alkylerende midler, med pasienter som ikke fikk det, viste at bruk av alkylerende midler, inkludert melfalan, signifikant økte forekomsten av akutt leukemi.

Den leukemogene risikoen må balanseres mot den potensielle terapeutiske nytten når bruk av melfalan vurderes, spesielt dersom det vurderes å bruke melfalan sammen med thalidomid eller lenalidomid og prednison, ettersom det er påvist at disse kombinasjonene kan øke den leukemogene risikoen. Før, under og etter behandling må leger derfor undersøke pasienten ofte med vanlige målinger for å sikre tidlig påvisning av kreft og starte behandling om nødvendig.

Solide tumorer

Bruk av alkyleringsmidler har vært knyttet til utvikling av ny primærsvulst. Spesielt har melfalan sammen med lenalidomid og prednison og i mindre grad thalidomid og prednison vært assosiert med økt risiko for solid ny primærsvulst hos eldre nylig diagnostiserte myelomatosepasienter.

Pasientkarakteristika (f.eks. alder, etnisitet), primære indikasjons- og behandlingsmodaliteter (f.eks. strålebehandling, transplantasjon) samt miljørisikofaktorer (f.eks. tobakksbruk) bør evalueres før melfalan administreres. Risiko må balanseres mot den potensielle terapeutiske fordelene når man vurderer bruk av melfalan.

Prevensjon

På grunn av en økt risiko for venetromboemboli hos pasienter som behandles med melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller sammen med thalidomid og prednison eller deksametason, anbefales ikke kombinerte orale prevensjonspiller. Dersom en pasient bruker kombinert oral prevensjon, bør hun skifte til et annet pålitelig prevensjonsmiddel (dvs. egggløsningshemmende progesteronpiller som desogestrel, barrieremetode osv.). Risikoen for venetromboemboli fortsetter i 4-6 uker etter avbrutt kombinert oral prevensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon må startdosen av det intravenøse preparatet reduseres med 50 % og deretter bestemmes i samsvar med den hematologiske responsen. Slike pasienter bør observeres nøye for uremisk margsuppresjon. Midlertidig betydelig forhøyet blodurea er sett i de tidlige behandlingsfasene hos myelompasienter med nyreskade (se pkt. 4.2 og 4.8).

5 % etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 5 % etanol (alkohol), dvs. 0,4 g per hetteglass.

Skadelig for personer med alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder propylenglykol, som kan gi alkohollignende symptomer.

Medisinsk overvåking er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Samtidig administrasjon med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 53,5 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g natrium for en voksen person.

Syv hetteglass er det laveste antallet hetteglass der terskelen på 17 mmol (391 mg) natrium er nådd/overskredet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner med levende organismer

Vaksinering med levende vaksiner anbefales ikke hos immunkompromitterte personer (se pkt. 4.4).

Nalidiksinsyre

Nalidiksinsyre med intravenøs melfalan i høy dose har forårsaket dødsfall hos barn på grunn av blødende enterokolitt. Kombinert behandling med melfalan og nalidiksinsyre bør unngås.

Busulfan

Hos den pediatrike populasjonen har det vært rapportert for busulfan-melfalan-regimet at administrering av melfalan mindre enn 24 timer etter siste administrering av oral busulfan kan påvirke utviklingen av toksisiteter.

Ciklosporin

Nedsatt nyrefunksjon har vært beskrevet hos pasienter med beinmargstransplantasjon som fikk intravenøs melfalan og som deretter fikk ciklosporin for å forebygge graft-versus-host-sykdom.

Etanol: Se avsnittet om polypropylenglykol i pkt. 4.4 over.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon for menn og kvinner i fertil alder

Som med all cytotoksisk behandling skal menn og kvinner som bruker melfalan, bruke sikker og pålitelig prevensjon opp til tre måneder for mannlige pasienter og seks måneder for kvinnelige pasienter etter at behandlingen er avsluttet. Bruk av hormonprevensjon skal unngås ved eggstokkreft.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av melfalan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ikke kjent, men på grunn av melfalans mutagene egenskaper og strukturelle slektskap med kjente teratogene stoffer, er det mulig at melfalan kan forårsake medfødte misdannelser hos barn av behandlede pasienter.

Melfalan skal ikke brukes under graviditet og særlig i det første trimesteret, med mindre legen vurderer det som absolutt nødvendig. I enkelttilfeller må den potensielle faren for fosteret veies opp mot den forventede fordel for moren.

Amming

Det er ukjent om melfalan eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av dets mutagene egenskaper er melfalan kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melfalan forårsaker suppresjon av ovariefunksjon hos kvinner før menopause, noe som fører til amenoré hos et betydelig antall premenopausale pasienter.

Studier av dyr har vist at melfalan kan ha uønskede effekter på spermatogenese (se pkt. 5.3). Derfor er det mulig at melfalan kan forårsake forbigående eller permanente bivirkninger på fertilitet hos menn.

Det anbefales at menn som får behandling med melfalan, ikke bør gjøre en kvinne gravid under behandling og opptil tre måneder etterpå, og at de snakker med lege om nedfrysing av sæd før behandling på grunn av risikoen for irreversibel infertilitet som følge av melfalanbehandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen data på effekten av melfalanbehandling på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på den farmakologiske profilen forventes ingen slik effekt. Når det gis råd til pasienter som behandles for malign sykdom, anbefales det å vurdere pasientens generelle helsestatus.

4.8 Bivirkninger

Det finnes ingen moderne, klinisk dokumentasjon for dette produktet, som kan brukes til å fastsette hyppigheten av bivirkninger. Forekomsten av bivirkninger kan variere avhengig av indikasjon og mottatt dose, samt når det gis i kombinasjon med andre terapeutiske midler.

Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjente (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjente	sekundær akutt myeloid leukemi og myeloplastisk syndrom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	beinmargsdepresjon som fører til leukopeni, trombocytopeni, nøytropeni ¹ og anemi
	Sjeldne	hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	overfølsomhet ² (se hud- og underhudssykdommer).
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	interstitiell pneumonitt og lungefibrose (inkludert fatale rapporter)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	ved høy dose ³ : kvalme, oppkast og diaré; stomatitt
	Sjeldne	stomatitt ved konvensjonell dose

MedDRA organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	leversykdom fra unormale leverfunksjonstester til kliniske manifestasjoner som hepatitt og gulsott; veneokklusiv sykdom etter høydosebehandling.
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	alopesi ved høy dose
	Vanlige	alopesi ved konvensjonell dose
	Sjeldne	makulopapulære utslett og pruritt (se også forstyrrelser i immunsystemet)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett ³	Svært vanlige	muskelatrofi, muskelfibrose, myalgi, økt kreatininfosfokinase i blodet
	Vanlige	kompartmentssyndrom
	Ikke kjente	muskelnekrose, rhabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	økt urinstoff i blodet ⁴
	Mindre vanlige	akutt nyreskade
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjente	azospermi og amenoré
Karsykdommer ⁵	Ikke kjente	dyp venetrombose og lungeemboli
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	subjektiv og forbigående følelse av varme og/eller prikking
	Vanlige	Slimhinnebetennelse (mukositt)

¹Økt frekvens av hematologiske toksisiteter, spesielt nøytropeni og trombocytopeni, ble observert ved nylig diagnostisert eldre myelomatose hos pasienter behandlet med melfalan sammen med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller deksametason (se pkt. 4.4).

²Allergiske reaksjoner på melfalan, som urticaria, ødem, hudutslett og anafylaktisk sjokk, har vært rapportert mindre vanlig etter innledende og påfølgende dosering, særlig etter intravenøs administrering. HjerTESTans har også vært rapportert sjeldent i forbindelse med slike hendelser

³Bare med infusjon av melfalan etter administrering av regional perfusjon i lem

⁴Forbigående signifikant økning av urinstoff i blod har vært sett i tidlige stadier av melfalanbehandling hos myelompasienter med nyreskade

⁵De klinisk viktige bivirkningene forbundet med bruk av melfalan i kombinasjon med taliodomid og prednison eller deksametason, og i mindre grad med utvidet melfalan med lenalidomid og prednison, inkluderer: dyp venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Gastrointestinale effekter, inkludert kvalme, oppkast og diaré, er de mest sannsynlige tegnene på akutt oral overdose. De umiddelbare effektene av akutt intravenøs overdose er kvalme og oppkast. Skade på den gastrointestinale slimhinnen kan også oppstå, og diaré, noen ganger med blod, har vært rapportert

etter overdose. En viktig toksisk effekt er beinmargssuppresjon som fører til leukopeni, trombocytopeni og anemi.

Behandling

Generelle støttetiltak, sammen med egnede blod- og blodplatettransfusjoner, skal igangsettes ved behov, og sykehusinnleggelse, bruk av antibiotika og hematologiske vekstfaktorer skal vurderes.

Det finnes ikke noen spesifikk motgift. Blodbildet skal overvåkes tett i minst fire uker etter overdose, eller til tilfriskning er påvist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler. Alkyleringsmidler. Sennepsgassanaloger; ATC-kode: L01AA03

Virkningsmekanisme

Melfalan er et tofunksjons alkyleringsmiddel med noen immunsupprimerende egenskaper. Karbonium dannes i overgangen fra hver av de to bis-2-kloretylgruppene som muliggjør alkylering gjennom kovalent binding med 7-nitrogenet guanin på DNA, og krysslenker de to DNA-strengene og forebygger dermed cellereplikering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av oral melfalan varierer sterkt både i tid til første tilsynekomst av legemidlet i plasma og toppkonsentrasjon i plasma.

I studier av den absolutte biotilgjengeligheten av melfalan var den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten fra 56 til 85 %.

Intravenøs administrering kan brukes for å unngå variasjoner i absorpsjon forbundet med myeloablative behandling.

Distribusjon

Melfalan bindes moderat til plasmaproteiner, med rapportert prosentvis binding i området fra 69 % til 78 %. Det er dokumentert at proteinbindingen er lineær i området for plasmakonsentrasjoner som vanligvis oppnås i behandling med standard dose, men at bindingen kan bli konsentrasjonsavhengig ved konsentrasjoner som er observert i behandling med høy dose. Serumalbumin er det viktigste bindende proteinet, og utgjør ca. 55 til 60 % av bindingen, og 20 % bindes til α 1-syre glykoprotein. I tillegg har studier av melfalanbinding vist at det finnes en irreversibel komponent som kan tilskrives alkyleringsreaksjonen med plasmaproteiner.

Etter administrering av en to-minutters infusjon av doser fra 5 til 23 mg/m² kroppsoverflate (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg kroppsvekt) til 10 pasienter med eggstokkreft eller multippel myelomatose, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state og sentralt kompartiment henholdsvis 29,1 ± 13,6 liter og 12,2 ± 6,5 liter.

Hos 28 pasienter med ulike maligniteter, som fikk doser på mellom 70 og 200 mg/m² kroppsoverflate som en 2 til 20 minutters infusjon, var gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state og sentralt kompartiment henholdsvis 40,2 ± 18,3 liter og 18,2 ± 11,7 liter.

Etter hypertermisk (39 °C) perfusjon i det nedre lemmet med 1,75 mg/kg kroppsvekt ble gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state og sentralt kompartiment 2,87 ± 0,8 liter og 1,01 ± 0,28 liter, registrert hos 11 pasienter med fremskredent malignt melanom.

Melfalan viser begrenset penetrering i blod-hjerne-barrieren. Flere undersøkere har tatt prøve av cerebrospinalvæske uten å finne målbart legemiddel. Lave konsentrasjoner (~10 % av dem i plasma) ble observert i en studie av en høy enkeltdose hos barn.

Biotransformasjon

In vivo- og in vitro-data indikerer at spontan nedbryting, heller enn enzymatisk metabolisme, er den viktigste avgjørende faktoren for legemidlets halveringstid i mennesker.

Metabolittene monohydroksymelfalan og dihydroksymelfalan har vært registrert i plasma, med toppnivåer etter henholdsvis 60 og 105 minutter.

Eliminasjon

Hos 13 pasienter som fikk oral melfalan med 0,6 mg/kg kroppsvekt, var gjennomsnittlig terminal halveringstid i plasma 90 ± 57 min med 11 % av legemidlet gjenfunnet i urinen over 24 timer.

Hos 8 pasienter som fikk en enkelt bolusdose på 0,5 til 0,6 mg/kg kroppsvekt, var den sammensatte innledende og terminale halveringstiden henholdsvis $7,7 \pm 3,3$ min og $108 \pm 20,8$ min. Etter administrering av en to-minutters infusjon av doser fra 5 til 23 mg/m² kroppsoverflate (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg kroppsvekt) til 10 pasienter med eggstokkreft eller myelomatose, var samlet innledende og terminal halveringstid $8,1 \pm 6,6$ min og $76,9 \pm 40,7$ min. En gjennomsnittlig clearance på $342,7 \pm 96,8$ ml/min ble registrert.

Hos 15 barn og 11 voksne som fikk intravenøs melfalan i høy dose (140 mg/m² kroppsoverflate) med tvungen diurese, var gjennomsnittlig innledende og terminal halveringstid funnet å være henholdsvis $6,5 \pm 3,6$ min and $41,4 \pm 16,5$ min. Gjennomsnittlig innledende og terminal halveringstid på henholdsvis $8,8 \pm 6,6$ min og $73,1 \pm 45,9$ min, ble registrert hos 28 pasienter med ulike maligniteter, som fikk doser på mellom 70 og 200 mg/m² kroppsoverflate som en 2 til 20 minutters infusjon. Gjennomsnittlig clearance var $581,5 \pm 182,9$ ml/min.

Etter hypertermisk (39 °C) perfusjon i det nedre lemmet med 1,75 mg/kg kroppsvekt ble det registrert gjennomsnittlig innledende og terminal halveringstid på henholdsvis $3,6 \pm 1,5$ min og $46,5 \pm 17,2$ min hos 11 pasienter med fremskredent malignt melanom. En gjennomsnittlig clearance på $55,0 \pm 9,4$ ml/min ble registrert.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelse av melfalan kan reduseres ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre

Det er ikke påvist noen korrelasjon mellom alder og utskillelse av melfalan eller med terminal halveringstid for melfalan (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenisitet

Melfalan er mutagent hos dyr.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos rotter ved hjelp av én intraperitoneal injeksjon av melfalan ved en dose på 0,48 ganger største anbefalte dose til mennesker (MRHD) viste embryonale og teratogene virkninger. Medfødte abnormiteter omfattet abnormiteter i hjernen (underutvikling, deformasjon, meningocele og encefalocele), øynene (anoftalmi og mikroftalmus), reduksjon av underkjeve og hale og hepatocelle. Det forekom høye fostertap, og det ble observert fosterabnormiteter etter eksponering for en minste dose på 0,48 ganger MRHD og 0,81 ganger MRHD på henholdsvis dag 6, 9 og 13. Engangsdose på 2,42 ganger MRHD på dag 12 til 14 førte til embryodødelighet (30 %), men ikke fosterabnormiteter (se pkt. 4.6).

Fertilitetsstudier

Melfalan hos mus viste ved klinisk relevante eksponeringsnivåer virkninger på reproduksjonsevnen som kan tilskrives cytotoksisitet i spesifikke mannlige kjønnscelefaser, og induerte dominerende dødelige mutasjoner og arvelige translokasjoner i postmeiotiske kjønnsceller, spesielt i spermatider i midtre til sen fase.

Hunner fikk melfalan ved klinisk relevante eksponeringsnivåer og ble deretter satt sammen med en ubehandlet hann for mesteparten av deres reproduktive levetid. Størrelsen på kullene ble betydelig redusert i det første intervallet etter behandling, etterfulgt av en nesten fullstendig rehabilitering. Deretter ble størrelsen på kullene gradvis redusert. Dette var samtidig med en reduksjon i andelen produktive hunner, et funn som var assosiert med en induert reduksjon i antall små follikler (se pkt. 4.6).

Genotoksisitet

Melfalan er testet for genotoksisitet i en rekke kortsiktige analyser, både *in vitro* og *in vivo*.

Hos mus førte intraperitoneal administrasjon av melfalan ved doser på 0,10-3,25 ganger MRHD til økte frekvenser av dominerende dødelige mutasjoner, kromosomale avvik, søsterkromatidutveksling, mikrokjerner og DNA-trådbrudd.

De observerte mutasjonene skyldtes primært store delesjoner i de postspermatogoniale cellene, mens andre typer arvestoffskadelige mekanismer dominerte i de spermatogoniale cellene.

Disse *in vivo*-dataene støttes av *in vitro*-studier som viser at cellekulturbehandling med melfalan (ved konsentrasjoner fra 0,1 til 25 µM) også induerte DNA-skade.

Det induerte dessuten aneuploidi og kjønnsrelaterte recessive dødelige mutasjoner i *Drosophila*, og mutasjon i bakterier. Det var positivt med alle stammer i Ames-testen ved konsentrasjoner på 200 µg/plate og over. Den arvestoffskadelige aktiviteten av melfalan tredoblet seg i nærvær av lever S9-metaboliserende preparater, noe som er uventet ettersom melfalan ikke anses å trenge leveraktivisering for å gi en cytotoksisk virkning.

Karsinogenisitet

Melfalan er et direktevirkende alkyleringsmiddel som er kreftfremkallende via en genotoksisk mekanisme. Det er tilstrekkelig støtte for dette fra dyrestudier.

Det ble meldt om utvikling av neoplastiske tumorer hos rotter etter intraperitoneal administrasjon av melfalan ved doser på 0,15-1,61 ganger MRHD. Hos mus ble karsinogeniteten observert ved doser på 0,02-1,39 ganger MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Povidon

Saltsyre, fortynnet (for pH-justering)

Oppløsningsvæske

Natriumsitratdihydrat

Propylenglykol

Etanol

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Melfalan er ikke kompatibel med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose, og det anbefales at bare natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning brukes for injeksjon.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pulver og oppløsningsvæske: 2 år

Rekonstituert oppløsning: Når produktet er rekonstituert, skal det brukes umiddelbart. Eventuelt ubrukt porsjon skal kasseres. Melfalan har begrenset holdbarhet, og nedbrytingshastigheten øker raskt når temperaturen stiger.

Rekonstituert og ytterligere fortynnet oppløsning for infusjon: Maksimumstiden fra rekonstitueringen starter til infusjonen avsluttes skal ikke overskride 1,5 timer ved romtemperatur (ca. 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Klart hetteglass type I forseglet med fluorinert polymerbelagt gummistopper og vippeforsegling i aluminium med en oransje polypropylenknapp. Hetteglass kan være i en krympehylse, eller ikke.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass inneholder 50 mg melfalan

Oppløsningsvæske: Klart hetteglass type I forseglet med fluorinert polymerbelagt gummistopper og vippeforsegling i aluminium med en oransje polypropylenknapp. Hetteglass kan være i en krympehylse, eller ikke.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass som inneholder 10 ml

Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for riktig håndtering av cytotoksiske legemidler må overholdes:

- De ansatte skal instrueres i rekonstitueringen av legemidlet.
- Gravide kvinner skal ikke håndtere dette legemidlet.
- Personalet skal bruke egnede verneklær med ansiktsvern, vernebriller og -hansker ved klargjøring av preparatet.
- Alle gjenstander som brukes til administrering, inkludert hansker, skal kasseres i avfallsbeholdere for kontaminert materiale til forbrenning ved høy temperatur. Væskeavfall kan kasseres med rikelig med vann.

Dersom melfalan skulle komme i kontakt med øyne, må øyet umiddelbart skylles med øyevask med natriumklorid eller rikelig med vann, og legehjelp oppsøkes umiddelbart. Ved kontakt med hud skal de berørte områdene umiddelbart vaskes med såpe og rikelig med kaldt vann, og legehjelp oppsøkes umiddelbart. Den sølte oppløsningen skal straks tørkes opp med et fuktig papirhåndkle, som så skal kasseres på en trygg måte. De kontaminerte overflatene må vaskes med rikelig med vann.

Rekonstituering

Melfalan skal klargjøres i romtemperatur (ca. 25 °C), ved å rekonstituere pulveret med den medfølgende oppløsningsvæsken/fortynningsmidlet.

Det er viktig at både pulveret og den medfølgende oppløsningsvæsken har romtemperatur (ca. 25 °C) før rekonstitueringen starter.

10 ml av oppløsningsvæsken skal tilsettes raskt som en enkeltmengde i hetteglasset som inneholder pulveret, ved bruk av en steril nål og sprøyte. En nål gauge 21 eller høyere skal brukes for å stikke hull på hetteglasstopperen under rekonstituering. For at nålen skal gå jevnt og effektivt gjennom, skal den settes inn vinkelrett på stopperen, ikke for raskt eller for hardt, uten å vri. Rist umiddelbart hetteglasset kraftig (i ca. 5 minutter) til du har en klar oppløsning uten synlige partikler. Det er viktig å tilsette fortynningsmidlet raskt, og deretter riste kraftig, for at oppløsningen skal løses godt opp.

Hvis formuleringen ristes, fører det til en betydelig mengde svært små luftbobler. Disse boblene kan forbli i 2 til 3 minutter, ettersom den rekonstituerte oppløsningen er ganske viskøs. Dette kan gjøre det vanskelig å vurdere hvor klar oppløsningen er.

Hvert hetteglass må rekonstitueres individuelt på denne måten. Oppløsningen man da får, inneholder tilsvarende 5 mg/ml vannfritt melfalan. Hvis ikke de ovennevnte klargjøringsstrinnene følges, kan det føre til at melfalan ikke løses godt nok opp.

Melfalanoppløsning har begrenset stabilitet og skal klargjøres umiddelbart før bruk.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap, da dette vil forårsake utfellinger.

Forlikelighet

Ha 10 ml av den ovennevnte rekonstituerte oppløsningen med en konsentrasjon på 5 mg/ml med vannfritt melfalan i en infusjonspose som inneholder 100 ml med 0,9 % natriumklorid-injeksjon. Bland denne fortynnede oppløsningen grundig for å få en nominell konsentrasjon på 0,45 mg/ml med vannfritt melfalan.

Når melfalan fortynnes ytterligere i en infusjonsoppløsning, har det redusert stabilitet, og nedbrytingshastigheten øker raskt når temperaturen stiger. **Hvis melfalan infunderes ved romtemperatur på ca. 25 °C, skal ikke maksimumstiden fra klargjøring til infusjonen avsluttes overskride 1,5 timer.**

Melfalan er ikke kompatibelt med infusjonsoppløsninger som inneholder glukose, og det anbefales at bare natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning brukes.

Dersom synlig turbiditet eller krystallisering vises i rekonstituerte eller fortynnede oppløsninger, må preparatet kasseres.

Kassering

Eventuell oppløsning som er ubrukt etter 1,5 timer, skal kasseres i samsvar med standard retningslinjer for håndtering og kassering av cytotoksiske legemidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12212

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.06.2019

Dato for siste fornyelse: 13.03.2024

10. OPPDATERINGSDATO

05.04.2024