

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MELFALAN PLIVA/МЕЛФАЛАН ПЛИВА 50 mg прашок и вехикулум за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 50 mg мелфалан (во форма на мелфаланхлорид).

По реконституција 1 ml раствор содржи 5 mg мелфалан.

Помошни супстанции со познат ефект

Една вијала со вехикулум содржи 53,5 mg натриум, 402 mg безводен етанол и 6,220 g пропиленгликол.

За целосен список на помошни супстанции видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање или инфузија.

Прашок: бел или речиси бел лиофилизиран прашок.

Вехикулум: бистар и безбоен раствор.

pH вредноста на реконституиран раствор изнесува приближно 6,5.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Мелфалан Плива применет преку регионална артериска перфузија е индициран за лекување локализиран малигнен меланом на екстремитетите и локализиран сарком на меките ткива на екстремитетите.

Мелфалан Плива може да се применува како монотерапија или во комбинација со други цитотоксични лекови во третман на напреднат карцином на јајници, мултипен миелом и невробластома од IV стадиум.

Мелфалан Плива може да се применува како монотерапија или во комбинација со други цитотоксични лекови во висока доза кај пациенти со мултипен миелом. Кај пациенти кај кои е несоодветна пероралната терапија со мелфалан, се



применува интравенски мелфалан во конвенционални дози за третман на мултипен миелом.

4.2 Дозирање и начин на примена

Општо

Мелфалан Плива е цитотоксичен лек кој припаѓа на групата на алкилирачки агенси. Треба да се пропишува од страна на лекари кои имаат искуство во лекување на малигни болести со вакви лекови. Во однос на постоечката опасност и степенот на потребната супортивна нега, примената на високи дози на Мелфалан Плива треба да биде ограничена да се применува само во специјалистички центри и да биде спроведена од страна на лекари со искуство (Видете дел 4.4).

Бидејќи Мелфалан Плива е миелосупресивен лек, потребно е често следење на крвната слика за време на терапијата и дозата треба да биде променета или одложена доколку е потребно (Видете дел 4.4).

Тромбоемболичен настан

Мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон, или талидомид и преднизон, или дексаметазон, го зголемува ризикот за појава на венски тромбоемболизам (предоминантно длабока венска тромбоза и белодробен емболизам).

Тромбопрофилактика треба да биде применета за најмалку 5 месеци од почеток на третманот особено кај пациенти кај кои постои ризик фактор за тромбоза. По внимателна проценка на индивидуалните ризик фактори кај пациентот треба да се донесе одлука за употреба на анти тромботични профилактички мерки (видете дел 4.4 и 4.8).

Доколку кај пациентот се појават тромбоемболички настани, потребно е да се прекине терапијата со Мелфалан Плива и да се започне со стандардна антикоагулантна терапија. Откако со примената на антикоагулантна терапија кај пациентот ќе се подобри состојбата и сите компликации од тромбоемболичкиот настан ќе се излекуваат, може да се започне со повторно лекување со Мелфалан Плива во комбинација со леналидомид и преднизон, или во комбинација со талидомид и преднизон, или дексаметазон, во претходните дози во зависност од проценката на односот ризик-придобивки. Пациентот треба да продолжи да ја зема антикоагулантната терапија за време на лекувањето со мелфалан.

За подготовка на Мелфалан Плива прашок и вехикулум за раствор за инјектирање или инфузија видете во дел 6.6.

Дозирање

Возрасни

Парентерална примена

Мелфалан Плива е наменет исклучиво за интравенска примена и регионална артериска перфузија. Мелфалан Плива не смее да се дава во дози поголеми од 140 mg/m^2 доколку не се работи за зачувување на хематопоеетски матични клетки.

Кај интравенска примена се препорачува бавно вбризување на раствор на Мелфалан Плива во брза инфузија низ стерилен влез за инјекција.

Доколку директното вбризување во брза инфузија не е соодветно, растворот на Мелфалан Плива може да се примени разреден во кеса со инфузија.

Мелфалан Плива не е компатибилен со раствори на инфузија кои содржат декстроза и се препорачува употреба исклучиво на интравенска инфузија со 0,9% раствор на натриум хлорид.

Кога дополнително ќе се разреди во раствор на инфузија, се намалува стабилноста на Мелфалан Плива, а со покачување на температурата се забрзува разградувањето. Кога Мелфалан Плива се применува преку инфузија на собна температура од приближно 25°C , вкупното време од подготовка на растворот за инјекција до завршување на инфузијата не смее да биде подолго од 1 час.

Доколку во реконституирани или разредени раствори се појави видливо заматување или кристализација, таквиот раствор мора да се отстрани.

Мора внимателно да се постапува за да се избегне евентуална екстравазација на Мелфалан Плива, а во случај на лош пристап до периферните вени, мора да се земе предвид примената на централен венски катетер.

Доколку се применуваат високи дози на Мелфалан Плива со или без автологна трансплантација на коскената срж, се препорачува примена преку централен венски катетер. Растворот на мелфалан може да предизвика локално оштетување на ткивото доколку дојде до екстравазација, па затоа не смее да се применува со директно вбризување во периферна вена (Видете дел 4.4).

Кај регионална артериска перфузија мора да се проучи литературата за упатства за детален начин на примена.

Мултипен миелом:

Конвенционална доза

Мелфалан Плива се применува наизменично како монотерапија или во комбинација со други цитотоксични лекови, во дози помеѓу 8 mg/m^2 површина на телото и 30 mg/m^2 површина на телото, во интервали помеѓу 2 и 6 недели. Примената на преднизон исто така е вклучена во голем број режими на лекување. За подетални информации за протоколот на лекувањето, погледнете во литературата.



Кога се користи како монотерапија, вообичаената интравенска доза на Мелфалан Плива е $0,4 \text{ mg/kg}$ телесна тежина (16 mg/m^2 површина на телото) со повторување во соодветни интервали (на пр. еднаш на секои 4 недели), под услов за време на тој период да дојде до обновување на бројот на клетки на периферната крв.

Висока доза

Кај терапија со високи дози обично се користат поединечни интравенски дози помеѓу 100 и 240 mg/m^2 површина на телото (приближно $2,5$ до $5,0 \text{ mg/kg}$ телесна тежина), меѓутоа неопходно е зачувување на хематопоезиски матични клетки кај дози над 140 mg/m^2 површина на телото. Кај пациенти со бубрежни оштетувања дозата треба да се намали за 50% . Поради можноста за појава на тешка миелосупресија како последица од високи дози на Мелфалан Плива, се препорачува лекувањето да се изведува во специјалистички центри и да биде спроведено од страна на лекари со искуство (Видете дел 4.4).

Напреднат аденокарцином на јајници: Кога се користи интравенски како монотерапија, често се дава доза од 1 mg/kg телесна тежина (приближно 40 mg/m^2 површина на телото) на секои 4 недели.

Кога се дава во комбинација со други цитотоксични лекови, се даваат интравенски дози од $0,3$ до $0,4 \text{ mg/kg}$ телесна тежина (12 до 16 mg/m^2 површина на телото) на секои 4 до 6 недели.

Перфузија

Малигнен меланом: Хипертермиска регионална перфузија со мелфалан се користи како адјувантна терапија при хируршка интервенција кај ран малигнен меланом и како палијативен начин на лекување на напредната, но локализирана болест. Неопходно е да се разгледа здравствена литература заради детали за техниката на перфузија и дозирање. Вообичаениот опсег на доза за перфузија на горни екстремитети изнесува $0,6 - 1,0 \text{ mg/kg}$ телесна тежина, но за перфузија на долните екстремитети $0,8 - 1,5 \text{ mg/kg}$ телесна тежина.

Сарком на меко ткиво: Хипертермиска регионална перфузија со мелфалан се користи за лекување на сите стадиуми на локализиран сарком на меко ткиво, обично во комбинација со хируршка интервенција. Вообичаениот опсег на доза кај перфузија на горните екстремитети изнесува $0,6 - 1,0 \text{ mg/kg}$ телесна тежина, а кај долните екстремитети $1 - 1,4 \text{ mg/kg}$ телесна тежина. Мелфалан Плива исто така бил употребуван во комбинација со актиномицин Д, за начинот на дозирање погледнете во литературата.

Педијатриска популација

Кај деца мелфалан ретко е индициран во вообичаена доза и не е можно да се наведат упатства за дозирање.

За терапија на невробластом кај деца се користат инјекции со високи дози на мелфалан во комбинација со зачувување на хематопоезиски матични клетки и

тука можат да се следат истите насоки за дозирање врз основа на површината на телото кои се применуваат кај возрасни.

Невробластом кај деца во IV стадиум

Високи дози: Дози помеѓу 100 и 240 mg/m² површина на телото (понекогаш поделени на три еднакви делови и применети во текот на 3 последователни дена) со зачувување на хематопоетски матични клетки се даваат или како монотерапија или во комбинација со радиотерапија и/или други цитотоксични лекови.

Повозрасни пациенти

Иако мелфалан често се применува кај повозрасни пациенти во вообичаени дози, нема посебни информации за примена на лекот кај оваа подгрупа на пациенти.

Искуството во давање на високи дози на мелфалан на повозрасни пациенти е ограничено. Затоа пред примена на високи дози на Мелфалан Плива кај повозрасни пациенти мора внимателно да се размисли за да се обезбеди соодветна функционална состојба и функционирање на органите. Фармакокинетиката на интравенски применет мелфалан не покажува корелација помеѓу возраста и клиренсот на лекот или со времето на полуживот (t/2 на елиминација). Ограничените податоци не препорачуваат специфичен дозажен режим кај повозрасни пациенти кои се на интравенска терапија со Мелфалан Плива. Досегашната пракса препорачува дозата на лекот да се одредува врз основа на општата состојба на пациентот и степенот на миелосупресија.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Клиренсот на мелфалан, иако променлив, може да биде намален кај оштетување на функцијата на бубрезите (Видете дел 4.4).

Кога Мелфалан Плива се користи интравенски во вообичаени дози (8-40 mg/m² површина на телото) се препорачува почетната доза да се намали за 50% кај пациенти со средно до тешко бубрежно оштетување, а следните дози се одредуваат зависно од степенот на хематолошка супресија.

Кај високи интравенски дози на мелфалан (100 до 240 mg/m² површина на телото), потребата за намалување на дозата зависи од степенот на оштетување на функцијата на бубрезите, од тоа дали хематопоетските матични клетки се вратени и од терапевтските потреби. Мелфалан Плива не смее да се применува во дози поголеми од 140 mg/m² без зачувување на матичните хематопоетски клетки.

Како насоки кај лекување со високи дози на мелфалан без зачувување на хематопоетски матични клетки кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (каде што клиренсот на креатинин е 30 до 50 ml/min) вообичаено е намалување на почетната доза за 50%.



Кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите не смее да се применуваат високи дози на мелфалан (поголеми од 140 mg/m^2) без зачувување на хематопоеетски матични клетки.

Високите дози на мелфалан со зачувување на хематопоеетски матични клетки успешно се користат дури и кај пациенти на дијализа со терминална бубрежна инсуфициенција. За подетални информации мора да се провери соодветна стручна литература.

Начин на примена

Инјекција/инфузија

За упатство за разредување пред примена погледнете во дел 6.6.

По реконституцијата добиениот раствор треба да биде бистар, видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во дел 6.1.
- Лактација

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Мелфалан Плива треба да се применува во специјалистички онколошки центри каде што постои можност за следење на биохемиските и хематолошките ефекти за време и по примена на лекот.

Имунизацијата со жива вакцина може потенцијално да доведе до инфекција кај имунокомпромитирани пациенти. Затоа не се препорачува имунизација со живи вакцини.

Со оглед на можните ризици кои бараат одредено ниво на супортивна нега, примената на високи дози на мелфалан треба да го спроведуваат само искусни здравствени работници.

Кај пациенти кои примаат високи дози на мелфалан мора да се земе предвид профилактичката примена на антиинфективни лекови во случај на потреба од примена на деривати на крв.

Пред примена на високи дози на мелфалан мора внимателно да се размисли за функционалната состојба на пациентот за да се осигури соодветно делување на лекот и функционирање на органите.

Следење

Депресија на коскена срцевина со леукопенија и тромбоцитопенија е чест несакан ефект. Бидејќи времето за настанување на максимална депресија е варијабилно, важно е да се посвети посебно внимание на следење на крвната слика, за време и по лекувањето, за да се избегне евентуална прекумерна



миелосупресија и ризик од иреверзибилна аплазија на коскената срж. Крвната слика може да продолжи да се влошува по прекин на лекувањето, така што при првите знаци на абнормално голем пад на бројот на леукоцити или тромбоцити мора привремено да се прекине лекувањето. Мелфалан Плива мора внимателно да се користи кај пациенти кои неодамна биле лекувани со радиотерапија или со хемотерапија во поглед на зголемена токсичност на коскената срж.

Растворот на мелфалан може да предизвика локално оштетување на ткивото доколку дојде до екстравазација, па затоа не смее да се применува со директно вбригување во периферна вена. Се препорачува давање на Мелфалан Плива со споро вбригување во брза интравенска инфузија преку стерилен влез за инјекција или низ централен венски катетер.

Венски тромбоемболизам

Пациенти третирани со мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон или талидомид и преднизон или дексаметазон, имаат зголемен ризик за појава на длабока венска тромбоза и белодробен емболизам (Видете дел 4.8). Ризикот е најголем во тек на првите 5 месеци од започнување на терапијата, особено кај пациенти кај кои постојат тромботични ризик фактори (пушење, хипертензија, хиперлипидемија и анамнеза на тромбоза). Овие пациенти треба да бидат внимателно следени и да се преземат мерки за да се минимизираат сите променливи ризик фактори. Препораките за тромбoproфилакса и дозирање на антикоагулантна терапија се наведени во дел 4.2.

Пациентите и лекарите се советуваат да ги следат знаците и симптомите на тромбоемболизам. На пациентите им се препорачува да побараат медицинска помош доколку им се појават симптоми како недостаток на здив, болка во градите, оток на рака или нога. Доколку кај пациентот се појави тромбоемболизам, веднаш прекинете со лекувањето и започнете со стандардна антикоагулантна терапија. Откако ќе се стабилизира состојбата на пациентот со антикоагулантната терапија и ќе се излекуваат компликациите, може да се започне со повторно лекување со мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон или талидомид и преднизон или дексаметазон. Пациентот треба продолжи со примена на антикоагулантна терапија и во текот на лекувањето со мелфалан.

Неутропенија и тромбоцитопенија

Зголемена стапка на хематолошка токсичност, особено неутропенија и тромбоцитопенија, е забележана кај повозрасни пациенти новодијагностицирани со мултипла миелома кои биле лекувани со мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон или талидомид и преднизон или дексаметазон. Пациентите и лекарите се советуваат да ги следат знаците и симптомите на крвање, вклучително петехија и крвање од носот, особено кај пациенти кои се на терапија со комбинација на дозниот режим наведен претходно (Видете дел 4.8).

Мутагеност

Мелфалан на животните делува мутагено, а забележани се промени на хромозомите кај пациенти кои се лекувани со овој лек. Мелфалан исто така, покажал и канцерогено дејство кај животни (видете дел 5.3), така што можноста



за појава на сличен ефект треба да се земе предвид при долгорочно лекување на пациентот.

Супресија на функцијата на јајниците со последователна аменореја се јавува кај значителен број на пре-менупаузални пациенти. Постојат докази од студии на животни дека мелфалан има несакан ефект врз сперматогенезата. Исто така, постои можност дека мелфалан може да предизвика привремена или трајна неплодност кај машки пациенти.

Канцерогеност (втора примарна малигност)

Акутна миелоидна леукемија (АЛЛ) и миелодиспластичен синдром (МДС)

Пријавено е леукемиско делување на мелфалан особено кај повозрасни пациенти по долгорочна терапија во комбинација со други лекови и радиотерапија, што е случај и со други алкилирачки лекови.

Пријавени се случаи на акутна леукемија по лекување со мелфалан на болести како што се амилоидоза, малигнен меланом, мултипен миелом, макроглобулинемија, болест на ладни аглутинини и со значителен пораст кај рак на јајници. Во споредба на пациентки со рак на јајници кои примале алкилирачки лекови со оние кои не примале откриено е дека употребата на алкилирачки лекови, вклучувајќи и мелфалан, значително ја зголемила зачестеноста на акутна леукемија.

Кога се размислува за употребата на мелфалан, мора да се измери ризикот од појава на леукемија во однос на потенцијалната придобивка од терапијата, особено ако мелфалан се употребува во комбинација со леналидомид или талидомид и преднизон што е покажано дека овие комбинации го зголемуваат ризикот за појава на леукемија. Пред, за време и по третманот мора да го следи пациентот со цел рана детекција на канцер и да иницира терапија доколку е тоа неопходно.

Цврсти тумори

Употребата на алкилирачки агенси е поврзана со создавање на втора примарна малигност (Second primary malignancy - SPM). Мелфалан Плива во комбинација со леналидомид и преднизон, или со талидомид и преднизон покажало зголемен ризик за појава на цврсти SPM кај повозрасни новодијагностицирани пациенти со мултипла миелома.

Индивидуалните карактеристики на пациентот (возраст, етничка припадност), примарната индикација и други помошни мерки за терапија (радијација, трансплантација) како и фактори од околината (пр. употреба на тутун) треба да бидат внимателно евалуирани пред да се започне лекување со мелфалан.

Контрацепција

Поради зголемен ризик од венски тромбоемболизам кај пациентки на терапија со мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон или талидомид и преднизон, или дексаметазон, не се препорачува примена на перорални контрацептиви. Кај пациентки кои моментално употребуваат комбинирани перорални контрацептиви, се препорачува промена на методот на



контрацепција (пр. инхибитор на овулација само со прогестерон како што е десогестрел и сл.). Ризикот за венски тромбоемболизам продолжува 4-6 недели по прекин на терапијата со перорални контрацептиви.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај пациенти со средно до тешко оштетување на бубрезите почетната доза на интравенскиот раствор треба да биде намалена за 50% и да се определи во зависност од хематолошкиот одговор. Пациентите треба да бидат внимателно следени за уремиска супресија на коскената срж. Забележано е значајно привремено зголемување на уреа во крв во рани фази на лекување кај пациенти со миелома кои имаат оштетување на бубрезите.

Мелфалан Плива содржи етанол, натриум и пропиленгликол

Етанол

Овој лек содржи 5,1 vol % етанол (алкохол), т.е. до 2894 mg по доза за возрасен со 70 kg, што одговара на 72 ml пиво или 29 ml вино. За споредба кај возрасни кои ќе испијат чаша вино или 500 ml пиво, концентрацијата на алкохол во крвта ќе биде околу 50 mg/100 ml.

Возрасни

Доза од 200 mg/m² од овој лек применета кај возрасен со тежина од 70 kg ќе резултира со изложеност на етанол од 41,3 mg/kg, што може да предизвика пораст на концентрацијата на алкохол во крвта за околу 6,9 mg/100 ml.

Деца и адолесценти

Доза од 240 mg/m² од овој лек применета кај дете од 8 години кое тежи 30 kg ќе резултира со изложеност на етанол од 70,8 mg/kg, што може да предизвика пораст на концентрацијата на алкохол во крвта за околу 11,8 mg/100 ml.

Доза од 240 mg/m² од овој лек применета кај дете од 12 години кое тежи 40 kg ќе резултира со изложеност на етанол од 62,7 mg/kg, што може да предизвика пораст на концентрацијата на алкохол во крвта за околу 10,5 mg/100 ml.

Малку е веројатно дека количината на алкохол во овој лек ќе влијае на возрасни и адолесценти, а неговото дејство кај деца веројатно нема да е забележливо. Може да има влијание кај мали деца, како на пример чувство на поспаност.

Количината на алкохол во овој лек може да го промени дејството на други лекови (видете дел 4.5).

Треба да се земе во предвид кај бремени или доилки.

Треба да се земе во предвид кај зависници од алкохол.

Натриум

Овој лек содржи 53,5 mg натриум по вијала, што одговара на 2,7 % од максимален дневен внес од 2 g натриум според препораките на СЗО за возрасно лице.

Пропиленгликол



Овој лек содржи 6,220 g пропиленгликол по вијала што одговара на 760 mg/kg/доза, врз основа на максимално препорачаната доза на лекот (пресметано за BSA=1.8 m² и 70 kg).

При примена на високи дози на пропиленгликол или при негова продолжена употреба забележани се различни штетни ефекти, како што се хиперосмоларност, лактатна ацидоза; пореметување на функцијата на бубрезите (акутна тубуларна некроза), акутно затајување на бубрезите; кардиотоксичност (аритмија, хипотензија); пореметување на средишниот нервен систем (депресија, кома, епилептичен напад); респираторна депресија, диспнеја; пореметување на функцијата на црниот дроб; хемолитичка реакција (интраваскуларна хемолиза) и хемоглобинурија; или мултисистемско пореметување на органите.

Поради тоа, примената на дози повисоки од 500 mg/kg/ден кај деца постари од 5 години мора да се согледа индивидуално.

Штетните дејства обично се реверзибилни по прекин на земањето на пропиленгликол, а во тешки случаи по хемодијализа.

Потребен е лекарски надзор за состојбата на болеста.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Вакцини со живи организми

Кај пациенти со ослабен имунитет не се препорачува вакцинирање со живи вакцини (видете дел 4.4.)

Налидиксична киселина

Налидиксичната киселина во комбинација со високи интравенски дози на мелфалан предизвикала смрт кај деца заради хеморагиски ентероколитис.

Бусулфан

Кај педијатриска популација, за режимот Мелфалан-Бусулфан е пријавено дека примена на мелфалан за помалку од 24 часа по последната перорална доза на бусулфан, може да доведе до појава на токсичност.

Циклоспорин

Кај пациенти кај кои е спроведена трансплантација на коскена срж и кои примаат високи дози на интравенски мелфалан, а потоа циклоспорин за спречување на реакција на отфрлање на графтоот (GvHD), забележано е нарушувања на функцијата на бубрезите.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за примена на мелфалан за време на бременост или тие се многу ограничени. Испитувањата кај животни укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Ризикот кај луѓе не е познат, но заради мутагените карактеристики и структурна сличност на мелфалан со познати тератогени состојки, постои можност мелфалан да предизвика конгенитални малформации кај деца на лекувани пациентки. Мелфалан не смее да се користи за време на бременост и особено за време на првиот триместар, освен ако клиничката



состојба на жената бара лекување со мелфалан. За секој индивидуален случај потенцијалниот ризик за фетусот треба да биде балансиран наспрема очекуваниот бенефит за мајката. Како и со сите цитотоксични лекови, при употреба на мелфалан треба да се применуваат соодветни контрацептивни мерки.

Доење

Мајките кои применуваат Мелфалан Плива не смеат да дојат (видете дел 4.3).

Плодност

Мелфалан предизвикува супресија на функцијата на јајниците кај жени во пременопауза, што доведува до аменореја кај голем број пациентки. Постојат докази од испитувања кај животни дека мелфалан може да има штетен ефект на сперматогенезата (видете дел 5.3).

Затоа, постои можност мелфалан да може да предизвика привремена или трајна неплодност кај мажите. Се препорачува мажите лекувани со мелфалан да немаат деца во текот на лекувањето па се до 6 месеци по прекин на лекувањето. Тие треба да се посоветуваат за можноста за чување на сперма пред лекувањето заради можен ризик од иреверзибилна неплодност како последица на лекувањето со мелфалан.

4.7 Влијание на способноста за управување со возила или работа со машини

Ефектите врз способноста за возење и управување со машини не се проучени..

4.8 Несакани дејства

Не постои понова клиничка документација за овој лек која би можела да послужи како помош при утврдување на зачестеност на несакани дејства. Зачестеноста на несакани дејства може да се разликува зависно од индикацијата и примената доза како и ако се дава во комбинација со други лекови.

Зачестеноста на појавување е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Неоплазми бенигни, малигни и неспецифични (вклучувајќи цисти и полипи)
Непознато: секундарна акутна миелоидна леукемија и миелодиспластичен синдром (Видете дел 4.4)

Нарушувања на крвта и лимфниот систем
Многу често: депресија на коскената срж што доведува до леукопенија, тромбоцитопенија, неутропенија и анемија.
Ретко: хемолитична анемија

Нарушувања на имуниот систем

Ретко: преосетливост² (видете: нарушувања на кожата и поткожното ткиво)

Нарушување на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот

Ретко: интерстицијална белодробна болест и белодробна фиброза (вклучувајќи и пријавени смртни исходи).

Нарушувања на гастроинтестинален систем

Многу често: гадење, повраќање и пролив, стоматитис, кај примена на високи дози³

Ретко: стоматитис кај примена на вообичаени дози.

Нарушувања на црниот дроб и жолчката

Ретко: нарушувањата на функцијата на црниот дроб кои се движат од абнормални вредности во испитувањата на функцијата на црниот дроб до клинички манифестации како што се хепатитис и жолтица; венооклузивна болест на црниот дроб по лекување со висока доза.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Многу често: алопеција при примена на високи дози

Често: алопеција при примена на вообичаени дози

Ретко: макулопапуларен исип и чешање (видете Нарушувања на имуниот систем)

Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво⁴

Многу често: атрофија на мускулите, фиброза на мускулите, мијалгија, покачен креатин-фосфокиназа

Често: компресивен синдром

Непознато: некроза на мускулите, рабдомиолиза

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Често: зголемена уреа во крв⁵

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Непознато: азооспермија, аменореја

Васкуларни нарушувања⁶

Непознато: Длабока венска тромбоза и пулмонарен емболизам

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Многу често: субјективно и минливо чувство на топлина и/или трпки.

Парестезија на местото на администрација, пирексија

1. Зголемен процент на хематолошка токсичност, особено неутропенија и тромбоцитопенија, бил забележан кај повозрасни пациенти



новодијагностицирани со мултипен миелом, кој биле лекувани со мелфалан во комбинација со леналидомид и преднизон, или талидомид и преднизон или дексаметазон (Видете дел 4.4).

2. Пријавени се алергиски реакции на мелфалан како што се уртикарија, едем, исип и анафилактички шок во поретки случаи по првата или по следните дози, особено по интравенска примена. Срцев застој е исто така ретко пријавено несакано дејство во врска со такви настани.

3. Кај пациенти кај кои се применети интравенски дози на мелфалан во комбинација со автогена трансплантација на коскена срж инциденцата на дијареја, повраќање и стоматитис станува токсичност која ја ограничува дозата. Раното лекување со циклофофамид ја намалува тежината на гастроинтестинални оштетувања предизвикани од високи дози на мелфалан, а за детални информации мора да се прегледа стручна литература.

4. Само со мелфалан инфузија по примена со регионална перфузија во екстремитетите.

5. Забележано е привремено значајно зголемување на концентрација на уреа во крвта во текот на раните фази на терапија со мелфалан кај пациенти со оштетување на бубрезите кои боледуваат од миелом.

6. Клинички значителни несакани реакции поврзани со употреба на мелфалан во комбинација со талидомид и преднизон или дексаметазон, или помалку изразено со леналидомид и преднизон вклучува длабока венска тромбоза и пулмонарен емболизам (видете дел 4.2 и 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Знаци и симптоми

Непосредните ефекти по акутно интравенско предозирање се гадење и повраќање. Исто така може да следи оштетување на гастроинтестиналната слузница, а по предозирање е пријавена дијареја, во поедини случаи со крварење. Главен токсичен ефект е супресија на коскената срж, што води до леукопенија, тромбоцитопенија и анемија.

Третман

Мора да се воведат општи помошни мерки со соодветна трансфузија на крв и тромбоцити доколку е неопходно да се земе предвид и хоспитализација, употреба на антибиотици, примена на хематолошки фактор на раст.



Не постои специфичен антидот. Мора внимателно да се следи крвната слика најмалку четири недели по предозирањето се додека не се појават докази за опоравување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антинеопластични и имуномодулаторни лекови, алкилирачки лекови, аналози на азотен иперит (nitrogen mustard)
АТС ознака: L01AA03

Мелфалан е бифункционален алкилирачки антинеопластичен лек со некои имуносупресивни дејства. Создавање на јаглородни интермедиери од секоја 2 хлороетилна група овозможува алкализација преку ковалентни врзувања со 7-азот од гванин на ДНК, вмрежено врзување на два ДНК ланци како и спречување на репликација на клетки.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата на перорално земен мелфалан значително варира зависно од моментот на прво појавување на лекот во плазмата и врвните концентрации во плазмата. Во испитувањата на апсолутна биорасположивост на мелфалан средната апсолутна биорасположивост се движела во опсег од 56 до 85%.

Може да се користи интравенска примена за избегнување на варијабилност во апсорпција која е поврзана со миелоаблативно лекување.

Дистрибуција

Мелфалан се врзува умерено за протеините во плазмата, со забележан процент на врзување во опсег од 69% до 78%. Постојат докази за тоа дека врзувањето за протеини се одвива линеарно кај концентрација во плазмата која обично се постигнува при терапија со вообичаени дози, но врзувањето може да зависи од концентрацијата при оние концентрации кои се присутни во терапијата со големи дози. Главен врзувачки протеин е серумски албумин, кој е одговорен за приближно 55 до 60% врзување, а 20% се врзува за α_1 – кисел гликопротеин. Испитувањата за врзување на мелфалан исто така откриле постоење на иреверзибилни компоненти кои се припишуваат на алкилирачка реакција со протеините на плазмата.

По примена на двоминутна инфузија во опсег од 5 до 23 mg/m^2 површина на телото (приближно 0,1 до 0,6 mg/kg телесна тежина) кај 10 пациенти со рак на јајници или со мултипен миелом, средната вредност на волуменот на распределба во состојба на динамична рамнотежа и централниот оддел изнесувале $29,1 \pm 13,6$, односно $12,2 \pm 6,5$ литри.

Кај 28 пациенти со различни малигни болести на кои им биле дадени дози помеѓу 70 и 200 mg/m² површина на телото со инфузија во траење од 2 до 20 минути, средна вредност на дистрибуција во состојба на рамнотежа и на централниот оддел изнесувале 40,2 ± 18,3, односно 18,2 ± 11,7 литри.

По хипертермиска перфузија (39°C) на долните екстремитети со мелфалан во дози 1,75 mg/kg телесна тежина кај 11 пациенти со напреднат малигнен меланом, резултирала со среден волумен на дистрибуција во состојба на рамнотежа 2.87 ± 0.8 литри и во централниот оддел 1.01 ± 0.28 литри. Мелфалан покажува ограничен премин низ крвно-мозочната бариера. Неколку истражувачи земале примероци од ликвор и во него не пронашле мерлива количина на лекот. Ниски концентрации (~10% концентрација во плазмата) се идентификувани во испитувањата на примена на поединечни високи дози кај деца.

Биотрансформација

In vivo и *in vitro* податоците упатуваат на тоа дека спонтаната деградација, а не ензимски метаболизам, е главна одредница на полувреме на елиминација на лекот кај луѓето.

Елиминација

Кај 13 пациенти кои перорално примале мелфалан во доза од 0,6 mg/kg телесна тежина, просечното полувреме на елиминација изнесувало 90 ± 57 минути, а во текот на 24 часа 11% од лекот биле присутни во урината.

Кај 8 пациенти кои примиле една доза болус помеѓу 0,5 и 0,6 mg/kg телесна тежина, пријавено е композитно почетно и крајно полувреме на елиминација од 7,7 ± 3,3 минути, односно 108 ± 20,8 минути. По инјекција на мелфалан во плазмата на пациентот откриени се монохидросимелфалан и дихидроксимелфалан, кои достигнале максимална вредност по околу 60 односно 105 минути. Слично полувреме на елиминација од 126 ± 6 минути било забележано кога мелфалан бил додаден на серум на пациенти *in vitro* (37 °C), што укажува на тоа дека спонтаното разградување, а не ензимскиот метаболизам може да биде главна одредница на полувреме на елиминација на лекот кај луѓе.

По двоминутна инфузија на дози од 5 до 23 mg/m² површина на телото (околу 0,1 до 0,6 mg/kg телесна тежина) кај 10 пациенти со рак на јаници или мултипен миелом, групното почетно и крајното полувреме на елиминација изнесувало 8,1 ± 6,6, односно 76,9 ± 40,7 минути. Забележана е средна вредност на клиренс од 342,7 ± 96,8 ml/min.

Кај 15 деца и 11 возрасни кои примиле висока доза на мелфалан интравенски (140 mg/m² површина на телото) со намерно предизвикање диуреза, утврдени се средни вредности на почетно и крајно полувреме на елиминација од 6,5 ± 3,6, односно 41,4 ± 16,5 минути.

Кај 28 пациенти со различни малигни заболувања кои примиле дози помеѓу 70 и 200 mg/m² површина на телото преку инфузија во траење од 2 до 20 минути,

утврдени се средни вредности на почетно и крајно полувреме на елиминација од $8,8 \pm 6,6$, односно $73,1 \pm 45,9$ минути. Забележана е средна вредност на клиренс од $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

По хипертермиска (39°C) перфузија на долните екстремитети во доза од $1,75$ mg/kg телесна тежина, забележани се средни вредности на почетно и крајно полувреме на елиминација од $3,6 \pm 1,5$, односно $46,5 \pm 17,2$ минути кај 11 пациенти со доцен стадиум на малигнен меланом. Забележана е средна вредност на клиренс од $55,0 \pm 9,4$ ml/min.

Посебни групи на пациенти

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај пациенти со оштетена функција на бубрезите може да биде намален клиренсот на мелфалан (видете дел 4.2. и 4.4.)

Повозрасни пациенти

Не е утврдена поврзаност помеѓу возраста и клиренсот или крајното полувреме на елиминација на мелфалан (видете дел 4.2).

5.3 Неклинички податоци за безбедност

Мутагеност

Мелфалан е мутаген кај животни.

Репродуктивна токсичност и плодност

Репродукциските студии кај стаорци кај кои била користена единечна интраперитонеална инјекција на мелфалан во доза за $0,48$ пати повисока од максималната препорачана доза за луѓе, откриле ембриотоксични и тератогени ефекти. Конгениталните аномалии вклучуваат недоволна развиеност на мозокот, деформација на мозок, менингоцела и енцефалоцела, анофталмија и микрофталмија, редукција на мандибула и опашката, хепатоцела. Биле забележани фетални абнормалности и абортус при изложување на доза од $0,48$ и $0,81$ пати повисока од максималната препорачана доза кај луѓе, на ден 6 и ден 9 соодветно. Единечна доза од $2,42$ пати повисока од максималната препорачана доза кај луѓе на ден 12 до ден 14 резултирала со ембриолеталност (30%) но не и со фетални абнормалности (видете дел 4.6).

Студии за плодност

Кај глувци, мелфалан во клинички значајни концентрации индуцирал цитотоксичност на специфични клетки во герминативна фаза кај мажјац и индуцирал доминантни летални мутации и наследни транслокации во постмејотски герминативни клетки, особено во сперматиди од средна до доцна фаза.

Кај женки на глувци било забележано намалување на бројот на оплодени јајце клетки. По опоравување, бројот на оплодени јајце клетки бил намален со текот на времето, што е поврзано со намален број на фоликули (Видете дел 4.6).

Генотоксичност

Мелфалан бил тестиран за генотоксичност во голем број кратки студии ин витро и ин виво. Кај глувци интраперитонеална примена на мелфалан во дози од 0.10-3.25 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓе, се зголемила појавата на летални мутации, хромозомски аберации, замена на сестринска хроматида, микронуклеус и раскинување на ДНК. Забележаните мутации потекнувале примарно од големи делеции во постсперматогени клетки, додека пак другите мутагени механизми преминавале во сперматогените клетки.

Овие ин виво податоци се поддржани со ин витро студии кои покажуваат дека оштетувањето на ДНК се појавило и кај клеточни култури третирани со мелфалан (во концентрациски опсег од 0.1 до 25 μM).

Дополнително, била индуцирана анеуплоидија и рецесивни летални мутации поврзани со полот кај *Drosophila*, и мутации кај бактерии. Биле забележани резултати кај сите соеви со Ames тест во концентрации од 200 μg /плоча и повисоки. Мутагената активност на мелфалан била зголемена трикратно во присуство на препарати со S9 хепатални метаболизери, што не било очекувано бидејќи не се смета дека мелфалан ќе предизвика цитотоксичен ефект како последица на активација на црниот дроб.

Канцерогеност

Мелфалан е директно активен алкилирачки агенс кој предизвикува канцерогеност преку генотоксичен механизам, овие податоци се поткрепени со анимални студии.

Создавање на неопластични тумори кај стаорци е пријавено по интраперитонеална примена на мелфалан во дози од 0.15 – 1.61 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓе. Кај глувци канцерогениот потенцијал е следен во дози од 0.02-1.39 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓе.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на помошни состојки

Прашок:

повидон K12

хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)

Вехикулум:

натриум цитрат
пропиленгликол
етанол, безводен
вода за инјекции



6.2 Инкомпатибилност

Мелфалан не е компатибилен со раствори за инфузија кои содржат декстроза.

6.3 Рок на траење

Рок на траење (неотворен производ)
2 години

Рок на траење по реконституција

Растворот мелфалан има ограничена хемиска и физичка стабилност и мора да се подготви непосредно пред употреба. Реконституираниот раствор (5 mg/ml) мора да се пренесе во кеса за инфузија за помалку до 30 минути и разредениот раствор мора во целост да се примени во рок од еден час од реконституцијата. Од микробиолошки аспект, производот мора веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот.

6.4 Посебни мерки при чување на лекот

Лекот не бара чување на одредена температура. Вијалата чувајте ја во надворешното пакување заради заштита од светлина. Условите на чување по реконституција и разредување на лекот видете ги во дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Прашок:

Безбојна стаклена вијала од 15 ml (стакло тип I), со бром-бутил гумен затворац и алуминиумско метално капаче со полипропиленски диск. Вијалата се пакува со или без заштитна обвивка.

Вехикулум:

Безбојна стаклена вијала од 10 ml (стакло тип I), со бром-бутил гумен затворац и алуминиумско метално капаче со полипропиленски диск.

Големина на пакување: едно пакување кое содржи 1 вијала прашок и 1 вијала вехикулум.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Предупредувања

МЕЛФАЛАН ПЛИВА Е АКТИВЕН ЦИТОТОКСИЧЕН ЛЕК КОЈ СЕ ПРИМЕНУВА ОД СТРАНА НА ЛЕКАР СО ИСКУСТВО ВО ПРИМЕНА НА ВАКРИ ЛЕКОВИ. Потребна е претпазливост при ракување и подготовка на лекот. Се препорачува употреба на ракавици и друга заштитна облека за да се спречи контакт со кожата.

Безбедно чување на Мелфалан Плива

Чувањето на Мелфалан Плива мора да ги следи упатствата за чување цитотоксични лекови.

Подготовка на мелфалан прашок и вехикулум за раствор за инјектирање или инфузија

Растворот мелфалан мора да се подготви на собна температура (приближно 25 °C) со реконституирање на лиофилизиран прашок со приложениот вехикулум.

Важно е и вехикулумот и прашокот да бидат на собна температура пред почетокот на реконституцијата. Загревањето на вехикулумот во рака може да помогне во реконституцијата. Мора да се додаде 10 ml вехикулум брзо и одеднаш во вијалата со прашок, а веднаш потоа силно да се протресе (околу 60 секунди), се додека не се добие бистар раствор без видливи честички. Секоја вијала мора поединечно да се реконституира на тој начин. Добиениот раствор содржи раствор од 5 mg/ml мелфалан.

Растворот Мелфалан Плива има ограничена стабилност и мора да се подготви непосредно пред употреба. Целата количина на раствор кој не е искористен по еден час мора да се отстрани според стандардните насоки за ракување и чување цитотоксични лекови.

Реконституираниот раствор е бистар, безбоен до благо жолтеникав раствор без видливи честички, со конечен pH од околу 6,5.

Ако во разредениот раствор за инфузија се јави видлива заматеност или кристализација, растворот мора да се отстрани. Реконституираниот раствор не смее да се лади, бидејќи тоа ќе предизвика таложење.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА УПАТСТВОТО
Февруари 2023 година



...in the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...

...the ... of the ...
...the ... of the ...

