

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melfalan Teva 50 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține melfalan 50 mg (sub formă de clorhidrat de melfalan)

După reconstituire, 1 ml de soluție conține melfalan 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de solvent conține sodiu 53,5 mg, etanol anhidru 402 mg și propilenglicol 6,220 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere: pulbere liofilizată albă sau aproape albă.

Solvent: soluție limpede, incoloră.

pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melfalan Teva este indicat pentru tratamentul prin perfuzie arterială regională al:

- melanomului malign localizat la nivelul extremităților;
- sarcomului de țesuturi moi localizat la nivelul extremităților.

Melfalan Teva poate fi utilizat la doze intravenoase convenționale pentru tratamentul:

- mielomului multiplu: fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente citotoxice;
- carcinomului ovarian avansat, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice (vezi pct. 5.1).

Melfalan Teva poate fi utilizat la doze intravenoase crescute pentru tratamentul:

- mielomului multiplu (vezi pct. 5.1);
- neuroblastomului avansat la copii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Generalități

Deoarece melfalan poate inhiba sever funcția măduvei osoase hematogene, în timpul tratamentului trebuie efectuate frecvent hemoleucograme (determinări ale valorilor hemoglobinei, numărului de

leucocite și numărului de trombocite), iar dozele trebuie amânate sau reduse în caz de necesitate (vezi pct. 4.4).

Complicații tromboembolice

Tromboprofilaxia trebuie administrată cel puțin în timpul primelor 5 luni de tratament, în special la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru tromboză. Decizia de a administra tratament profilactic antitrombotic trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc subiacenți specifici fiecărui pacient (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă apar complicații tromboembolice, tratamentul pacientului trebuie întrerupt și inițiat tratamentul anticoagulant standard. După ce pacientul este stabilizat pe tratamentul anticoagulant și după ce complicațiile evenimentului tromboembolic sunt controlate, poate fi reluat tratamentul cu melfalan la doza inițială în asociere cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă, pe baza evaluării beneficiilor și riscurilor. Pe durata tratamentului cu melfalan, pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă.

Doze

Administrarea parenterală

Melfalan Teva Melfalan este indicat numai pentru administrare intravenoasă și în perfuzie arterială regională.

Melfalan nu trebuie administrat în doze mai mari de 140 mg/m² fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și, dacă este cazul, diluarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

Mielomul multiplu

Melfalan se utilizează în regim intermitent în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice la doze care variază între 8 și 30 mg/m² suprafață corporală, administrate la intervale de la două până la șase săptămâni. Administrarea prednisonului a fost inclusă, de asemenea, în mai multe scheme terapeutice. Pentru detalii, consultați literatura de specialitate.

Atunci când se administrează în monoterapie, schema terapeutică tipică pentru Melfalan Teva cu administrare intravenoasă este de 0,4 mg/kg greutate corporală (16 mg/m² suprafață corporală), cu repetare la intervale adecvate (de exemplu, o dată la 4 săptămâni), cu condiția restabilirii valorilor hemoleucogramei în această perioadă.

Schemele terapeutice cu doze mari presupun de obicei administrarea unor doze intravenoase unice cuprinse între 100 și 200 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 2,5 până la 5,0 mg/kg greutate corporală), dar tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice devine esențial în urma administrării unor doze care depășesc 140 mg/m² suprafață corporală. Sunt de asemenea recomandate hidratarea și diureza forțată.

În caz de insuficiență renală, doza trebuie redusă cu 50% (veți informațiile privind insuficiența renală).

Având în vedere mielosupresia severă indusă de administrarea injectabilă a melfalan în doză mare, tratamentul trebuie administrat numai de medici cu experiență, în centre specializate care includ dotări adecvate (vezi pct. 4.4).

Adenocarcinom ovarian

În cazul administrării în monoterapie pe cale intravenoasă, a fost utilizată frecvent doza de 1 mg/kg greutate corporală (aproximativ 40 mg/m² suprafață corporală) la intervale de 4 săptămâni.

În asociere cu alte medicamente citotoxice, au fost administrate doze intravenoase cuprinse între 0,3 și 0,4 mg/kg greutate corporală (12 – 16 mg/m² suprafață corporală) la intervale de 4-6 săptămâni.

Melanom malign

Perfuzia regională hipertermică cu melfalan a fost utilizată ca adjuvant pentru intervenția chirurgicală în melanomul malign precoc și ca tratament paliativ pentru boala avansată, dar localizată.

Pentru detalii privind tehnica de perfuzare și dozele utilizate, se recomandă consultarea literaturii de specialitate.

Intervalul tipic al dozelor utilizate pentru perfuziile efectuate la nivelul extremității superioare este de 0,6-1,0 mg/kg greutate corporală și pentru cele efectuate la nivelul extremității inferioare, de 0,8-1,5 mg/kg greutate corporală.

Sarcom al țesuturilor moi

Perfuzia regională hipertermică cu melfalan a fost utilizată în tratamentul tuturor stadiilor de sarcom al țesuturilor moi localizat, de obicei în asociere cu intervenția chirurgicală.

Intervalul tipic al dozelor utilizate pentru perfuziile la nivelul extremității superioare este de 0,6-1,0 mg/kg greutate corporală și pentru cele efectuate la nivelul extremității inferioare, de 1-1,4 mg/kg greutate corporală.

Melfalan Teva pentru soluție perfuzabilă se administrează și în asociere cu dactinomicina. Pentru schemele de administrare, consultați literatura de specialitate.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării la copii și adolescenți este limitată. La doze convenționale, melfalanul este rareori indicat la copii și adolescenți, iar ghidurile nu oferă date privind scheme terapeutice specifice

Neuroblastom în stadiu avansat la copii

S-au utilizat doze cuprinse între 100 și 240 mg/m² suprafață corporală (uneori divizate în mod egal în decurs de 3 zile consecutive) împreună cu terapia de salvare cu celule stem hematopoietice fie ca regim exclusiv, fie în asociere cu radioterapie și/sau alte medicamente citotoxice.

Vârstnici

Deși melfalanul este utilizat frecvent în doze convenționale la vârstnici, nu sunt disponibile informații specifice cu privire la administrarea sa la acest subgrup de pacienți.

Experiența utilizării melfalan în doză mare la pacienți vârstnici este limitată. Prin urmare, înainte de administrarea melfalanului în doze mari la vârstnici, trebuie avută în vedere asigurarea unei stări de performanță și a unei funcții organice adecvate.

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalanului, cu toate că este variabil, poate fi scăzut în insuficiența renală (vezi pct. 4.4).

Atunci când Melfalan Teva este utilizat în doze intravenoase convenționale (8-40 mg/m² suprafață corporală), se recomandă ca doza inițială să fie redusă cu 50% la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, iar dozele ulterioare să fie stabilite în funcție de gradul de supresie hematologică.

În cazul administrării de doze intravenoase mari de melfalan (100 până la 240 mg/m² suprafață corporală), necesitatea reducerii dozei depinde de gradul de insuficiență renală, de eventualitatea repetării perfuziei cu celule stem hematopoietice și de necesitatea terapeutică. Melfalan nu trebuie administrat în doze mai mari de 140 mg/m² fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice.

Ca referință, pentru tratamentul cu melfalan în doze mari fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 30 și 50 ml/minut), o scădere a dozei cu 50% este obișnuită. Administrarea melfalan în doze mari (de peste 140 mg/m²) fără tratament de salvare cu celule stem hematopoietice nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală mai severă.

Melfalanul la doze mari în asociere cu tratamentul de salvare cu celule stem hematopoietice a fost utilizat cu succes chiar și la pacienții dependenți de dializă, cu insuficiență renală în stadiu final (IRST). Pentru detalii, trebuie consultată literatura de specialitate.

Pacienții cu funcție renală redusă trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece pot prezenta, de asemenea, mielosupresie marcată din cauza uremiei. În această situație poate fi necesară reducerea dozei.

La pacienții cu mielom și insuficiență renală a fost observată o creștere temporară semnificativă a ureei din sânge la începutul tratamentului cu melfalan.

Mod de administrare

Administrarea Melfalan Teva soluție perfuzabilă trebuie efectuată cu precauție pentru a preveni extravazarea, deoarece aceasta poate cauza leziuni tisulare locale (vezi pct. 4.4). Din acest motiv, medicamentul nu trebuie injectat direct într-un vas periferic.

În cazul administrării intravenoase, se recomandă ca soluția de Melfalan Teva să fie injectată lent în portul de injectare al unei soluții perfuzabile cu curgere rapidă.

Dacă injectarea într-o perfuzie cu curgere rapidă nu este adecvată, soluția de Melfalan Teva poate fi administrată în formă diluată în puna de perfuzie.

În cazurile de acces vascular periferic deficitar, trebuie luată în considerare utilizarea unei linii venoase centrale (vezi pct. 4.4).

Melfalan Teva nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză și se recomandă să se utilizeze numai soluția de clorură de sodiu 0,9% pentru perfuzie intravenoasă. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

În urma diluării suplimentare într-o soluție perfuzabilă, stabilitatea Melfalan Teva se reduce, iar viteza de degradare crește rapid odată cu creșterea temperaturii. Dacă Melfalan Teva este perfuzat la temperatura camerei de aproximativ 25 °C, intervalul maxim de timp de la prepararea soluției până la terminarea perfuziei nu trebuie să depășească 1,5 ore.

În cazul în care în soluțiile reconstituite sau diluate apare orice turbiditate sau cristalizare vizibilă, preparatul trebuie eliminat.

Trebuie avută grijă pentru a evita o posibilă extravazare a Melfalan Teva și, în cazurile de acces venos periferic deficitar, trebuie luată în considerare utilizarea unei linii venoase centrale.

Dacă se administrează doze mari de Melfalan Teva, cu sau fără transplant de măduvă osoasă autologă, se recomandă administrarea pe o linie de acces venos central.

Pentru perfuzia arterială regională, se va consulta literatura de specialitate pentru o metodologie detaliată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Melfalan Teva este un medicament citotoxic, care aparține clasei generale de agenți alchilanți.

Melfalan trebuie prescris numai de medici cu experiență în gestionarea afecțiunilor maligne cu astfel de agenți și administrat numai sub supravegherea unor medici calificați să utilizeze astfel de substanțe

în tratamentul afecțiunilor maligne. Ca în cazul tuturor agenților chimioterapici administrați în doze mari, trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea sindromului de liză tumorală.

Imunizarea cu vaccin cu virus viu poate determina infecții la gazdele a căror imunitate a fost compromisă. Prin urmare nu se recomandă imunizările cu vaccinuri vii.

Manipularea Melfalan Teva în condiții de siguranță

În manipularea formelor farmaceutice de Melfalan Teva trebuie respectate procedurile de manipulare a medicamentelor citotoxice.

Administrarea parenterală

Ochii, pielea și membranele mucoase ale pacientului trebuie protejate de contactul cu soluția perfuzabilă de Melfalan Teva sau formele obținute prin diluarea acesteia; cu toate acestea, pacientul nu trebuie să fie alarmat în mod nejustificat prin măsurile luate.

Corpul, îmbrăcămintea și lenjeria de pat a pacientului trebuie protejate printr-un strat de material absorbant.

Administrarea Melfalan Teva soluție perfuzabilă trebuie efectuată cu precauție pentru a preveni extravazarea, deoarece aceasta poate cauza leziuni tisulare locale (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca soluția injectabilă de melfalan să fie administrată prin injectare lentă într-o perfuzie i.v. cu curgere rapidă, printr-un port de injectare dezinfectat sau printr-o linie venoasă centrală.

Administrarea parenterală a Melfalan Teva în doze mari

Având în vedere riscurile implicate și amploarea tratamentului de susținere necesar, administrarea injectabilă de doze mari de melfalan trebuie efectuată numai în centre specializate care beneficiază de dotări adecvate și trebuie realizată numai de către medici cu experiență.

Înainte de a administra doze mari de Melfalan Teva soluție perfuzabilă, trebuie să se asigure că pacientul are o stare de sănătate și funcție organică suficient de bune.

La pacienții tratați cu doze mari de melfalan trebuie să se ia în considerare administrarea profilactică de agenți antiinfecțioși și de produse derivate din sânge, după cum este necesar.

Monitorizarea

Melfalanul trebuie administrat cu prudență la pacienții cărora li s-a administrat recent radioterapie sau chimioterapie, din cauza toxicității crescute la nivelul măduvei osoase.

Întrucât melfalanul este un agent mielosupresiv puternic, este esențial să se acorde atenție deosebită monitorizării hemoleucogramei, pentru a evita posibilitatea mielosupresiei excesive și riscul de aplazie medulară ireversibilă. Administrarea dozelor trebuie amânată sau nivelul acestora redus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Valorile hemoleucogramei pot continua să scadă și după oprirea tratamentului, prin urmare, la primul semn de scădere puternică și anormală a numărului de leucocite sau de trombocite, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

Toxicitatea care limitează doza la pacienții tratați cu doze mari de melfalan pe cale intravenoasă, în asociere cu terapie de salvare cu celule stem hematopoietice, este stabilită pe baza incidenței diareei, vărsăturilor și stomatitei. Tratamentul prealabil cu ciclofosamidă pare să scadă severitatea leziunilor gastro-intestinale induse de dozele crescute de melfalan (vezi pct. 4.4.).

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalan poate fi scăzut la pacienții cu insuficiență renală care prezintă și supresie medulară indusă de uremie. Prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2) și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

O creștere semnificativă temporară a ureei din sânge a fost observată în etapa de început a tratamentului cu melfalan la pacienții cu mielom și insuficiență renală (vezi 4.8).

Copii și adolescenți

Experiența utilizării la copii este insuficientă. Nu se pot formula recomandări privind dozele (vezi pct. 4.2).

Mutagenitate

Melfalan este mutagen la animale și s-au observat aberații cromozomiale la pacienții tratați cu acest medicament.

Carcinogenitate (aparitia altei malignități primare)

Leucemia mieloidă acută (LMA) și sindroamele mielodisplazice (SMD)

Conform raportărilor, melfalan administrat în asociere cu alți agenți alchilanți este leucemogen, în special la pacienții vârstnici, după utilizarea tratamentului combinat și al radioterapiei pe perioade lungi. Au fost raportate cazuri de leucemie acută după tratamentul cu melfalan pentru afecțiuni precum amiloidoza, melanomul malign, mielomul multiplu, macroglobulinemia, sindromul hemaglutinării la rece și cancerul ovarian.

Un studiu comparativ la pacienți cu cancer ovarian, cărora li s-au administrat agenți alchilanți și cărora nu li s-au administrat astfel de agenți, a indicat că utilizarea agenților alchilanți, inclusiv a melfalanului, crește semnificativ incidența leucemiei acute.

Înainte de inițierea tratamentului, riscul leucemogen (LMA și SMD) trebuie ponderat cu potențialul beneficiu terapeutic, în special dacă se ia în considerare utilizarea melfalan în asociere cu talidomida sau cu lenalidomidă și prednison, deoarece s-a demonstrat că aceste combinații cresc riscul leucemogen. Prin urmare, înainte, în timpul și după tratament, medicii trebuie să monitorizeze în permanență pacientul conform standardelor uzuale, pentru a asigura depistarea precoce a cancerului și începerea tratamentului, dacă este necesar.

Tumori solide

Utilizarea agenților alchilanți a fost asociată cu dezvoltarea altor malignități primare în afara celei inițiale. În special când se utilizează în combinație cu lenalidomidă și prednison și, într-o mai mică măsură, cu talidomidă și prednison, melfalanul a fost asociat cu o creștere a probabilității de apariție a altei malignități primare solide la pacienții vârstnici cu mielom multiplu recent diagnosticat.

Înainte de a iniția tratamentul cu melfalan trebuie efectuată o evaluare atentă a altor factori de risc ai pacientului respectiv, precum caracteristicile pacientului (de exemplu, radioterapie, transplant), dar și factorii de risc de mediu (de exemplu, consumul de tutun).

Complicații tromboembolice

Utilizarea melfalanului în combinație cu lenalidomidă și prednison sau talidomidă și prednison sau dexametazonă a fost asociată cu un risc crescut de complicații tromboembolice.

Trebuie avute în vedere măsuri profilactice antitrombotice, în special la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru tromboză (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Melfalan Teva conține etanol, sodiu și propilenglicol.

Etanol

Acest medicament conține 5,1 vol % alcool etilic (etanol), adică până la 2894 mg per doză pentru un adult cu greutatea de 70 kg, echivalent cu 72 ml bere sau 29 ml vin.

Pentru comparație, în cazul unui adult care bea un pahar de vin sau 500 ml de bere, concentrația de alcool din sânge va fi probabil de circa 50 mg/100 ml.

Adulți

O doză de 200 mg/m² din acest medicament administrată unui adult cu greutatea de 70 kg ar avea ca rezultat expunerea la 41,3 mg/kg de etanol, ceea ce poate cauza o creștere a concentrației de alcool de circa 6,9 mg/100 ml.

Copii și adolescenți

O doză de 240 mg/m² din acest medicament administrată unui copil cu vârsta de 8 ani și greutatea de 30 kg ar avea ca rezultat expunerea la 70,8 mg/kg de etanol, ceea ce poate cauza o creștere a concentrației de alcool de circa 11,8 mg/100 ml.

O doză de 240 mg/m² din acest medicament administrată unui adolescent cu vârsta de 12 ani și greutatea de 40 kg ar avea ca rezultat expunerea la 62,7 mg/kg de etanol, ceea ce poate cauza o creștere a concentrației de alcool de circa 10,5 mg/100 ml.

Cantitatea de alcool din acest medicament nu este susceptibilă de a avea vreun efect la adulți și adolescenți și este improbabil să aibă efecte notabile la copii. Poate avea unele efecte la copiii de vârstă mai mică, spre exemplu somnolență.

Cantitatea de alcool din acest medicament poate modifica efectul altor medicamente (vezi pct. 4.5).

Trebuie luată în considerare la femeile gravide sau care alăptează.

Trebuie luată în considerare la pacienții cu dependență de alcool.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 53,5 mg per flacon de 10 ml de solvent, echivalent cu 2,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Propilenglicol

Acest medicament conține propilenglicol 6,220 g per flacon, echivalent cu 760 mg/kg/doză, pe baza dozei maxime recomandate de medicament (calculată pentru o arie a suprafeței corporale de 1,8 m² și o greutate de 70 kg).

În asociere cu doze mari sau la utilizarea prelungită a propilenglicolului au fost raportate diverse reacții adverse, cum ar fi hiperosmolalitate, acidoză lactică; disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută; cardiotoxicitate (aritmie, hipotensiune arterială); tulburări ale sistemului nervos central (depresie, comă, convulsii); detresă respiratorie, dispnee; disfuncție hepatică; reacție hemolitică (hemoliză intravasculară) și hemoglobinurie sau disfuncție organică multiplă.

Prin urmare, la copiii cu vârsta > 5 ani se pot administra doze mai mari de 500 mg/kg și zi, dar nivelul acestora trebuie stabilit de la caz la caz.

Reacțiile adverse sunt de obicei reversibile după renunțarea la propilenglicol, iar în cazurile mai severe în urma hemodializei.

Se impune monitorizarea medicală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinuri cu virus viu atenuat

Imunizările cu vaccinuri pe bază de microorganisme vii nu sunt recomandate la persoanele imunocompromise (vezi pct. 4.4).

Acid nalidixic

Administrarea combinată de acid nalidixic și melfalan trebuie evitată, dacă este posibil. Administrarea intravenoasă de melfalan în doze mari împreună cu acid nalidixic la copii a cauzat enterocolită hemoragică cu evoluție letală.

Busulfan

La copii și adolescenți, s-a raportat că administrarea melfalanului la mai puțin de 24 ore de la administrarea ultimei doze orale de busulfan poate influența apariția reacțiilor toxice.

Ciclosporină

S-au descris cazuri de insuficiență renală la pacienții cu transplant de măduvă osoasă cărora li s-au administrat doze mari de melfalan intravenos, iar ulterior li s-a administrat ciclosporină pentru a preveni boala grefă contra gazdă.

Etanol

Deoarece acest medicament conține etanol, este posibil să interacționeze cu alte medicamente. Prin urmare, dacă se administrează concomitent alte medicamente, trebuie verificat dacă există interacțiuni cu etanolul pentru acestea.

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin propilenglicol sau etanol poate conduce la acumularea de etanol și poate induce reacții adverse, în special la copiii de vârstă mică, a căror capacitate de metabolizare este scăzută sau insuficient dezvoltată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei aflate la vârsta fertilă

Similar tuturor tratamentelor citotoxice, pacienții de sex masculin și feminin cărora li se administrează Melfalan Teva trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace și fiabile timp de până la trei luni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea melfalanului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul pentru om nu este cunoscut, dar pe baza proprietăților mutagene și similarității structurale a melfalanului cu alți compuși teratogeni cunoscuți, este posibil ca melfalan să inducă malformații congenitale la descendenții pacienților tratați cu acest medicament. Trebuie evitată ori de câte ori este posibil utilizarea melfalanului în timpul sarcinii și, în fiecare dintre cazuri, beneficiile probabile ale tratamentului trebuie evaluate raportat la riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă melfalan sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Mamele cărora li se administrează Melfalan Teva nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Melfalanul cauzează supresia funcției ovariene la femeile în premenopauză, determinând amenoree la un număr semnificativ de paciente.

Există dovezi provenite din unele studii la animale conform cărora melfalan poate avea efect negativ asupra spermatogenezei (vezi pct. 5.3). Prin urmare, este posibil ca melfalan să cauzeze sterilitate temporară sau permanentă la pacienții de sex masculin. Este recomandat ca persoanele de sex masculin să solicite consiliere privind crioconservarea spermei înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Conform proprietăților farmacologice ale melfalan, un astfel de efect este improbabil. Atunci când se recomandă pacienților acest tratament pentru afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare starea lor generală de sănătate.

4.8 Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există documentație clinică modernă care ar putea fi utilizată ca bază pentru determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Reacțiile adverse pot varia ca frecvență, în funcție de indicația terapeutică și doza administrată, precum și de asocierea cu alte medicamente.

Pentru clasificarea frecvenței a fost utilizată următoarea convenție:

foarte frecvente (1/10), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse asociate cu administrarea medicamentului
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Leucemie mieloidă acută secundară și sindrom mielodisplazic secundar (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Supresie a măduvei hematogene care duce la leucopenie, trombocitopenie, neutropenie și anemie.
	Rare	Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice ¹ (vezi și „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat”)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Pneumonită interstițială și fibroză pulmonară (inclusiv cazuri cu evoluție letală)
Tulburări gastro-intestinale²	Foarte frecvente	Greață, vărsături și diaree; stomatită, la doze mari
	Rare	Stomatită la doze convenționale
Tulburări hepatobiliare	Rare	Tulburări hepatice variind de la valori anormale ale testelor funcționale hepatice până la manifestări clinice, cum sunt hepatită și icter; boală veno-ocluzivă în urma tratamentului cu doze mari
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie la doze mari
	Frecvente	Alopecie la doze convenționale
	Rare	Erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare și prurit (vezi și „Tulburări ale sistemului imunitar”)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv⁴	Foarte frecvente	Atrofie musculară, fibroză musculară, mialgie, creștere a creatinfosfokinazei sanguine
	Frecvente	Sindrom de compartiment
	Cu frecvență necunoscută	Necroză musculară, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creșterea nivelurilor de uree sanguină ⁵
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Amenoree, azoospermie
Tulburări vasculare⁶	Cu frecvență necunoscută	Tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Senzație subiectivă și temporară de căldură și/sau furnicături la locul administrării ³ , febră

¹ Reacțiile alergice la melfalan, cum sunt urticarie, edem, erupții cutanate tranzitorii și șoc anafilactic au fost raportate mai puțin frecvent în urma administrării de doze inițiale sau ulterioare, în special după administrare intravenoasă. Stopul cardiac a fost de asemenea raportat rareori în asociere cu astfel de evenimente.

² Frecvența diareei, vărsăturilor și stomatitei devine toxicitatea care limitează doza la pacienții cărora li se administrează melfalan intravenos în doze mari în asociere cu transplant autolog de măduvă osoasă. Tratamentul prealabil cu ciclofosamidă pare să scadă severitatea leziunilor gastro-intestinale induse de dozele crescute de melfalan și se recomandă consultarea literaturii de specialitate pentru detalii.

La administrarea de doze convenționale apar reacțiile gastro-intestinale enumerate mai sus la o proporție de până la 30% dintre pacienți.

³ Numai în cazul perfuziei cu melfalan.

⁴ Numai în cazul perfuziei cu melfalan după administrarea perfuziei regionale la nivelul membrului.

⁵ A fost observată creșterea temporară semnificativă a ureei sanguine în etapele inițiale ale tratamentului cu melfalan la pacienții cu mielom care prezintă insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

⁶ Reacțiile adverse importante clinic, asociate cu administrarea melfalan în combinație cu talidomidă și prednison sau dexametazonă și, în mai mică măsură, cu administrarea melfalanului în combinație cu lenalidomidă și prednison, includ: tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Semnele cele mai probabile ale supradozajului acut pe cale orală sunt efectele gastrointestinale, printre care greața, vărsăturile și diareea. Efectele imediate ale supradozajului intravenos acut sunt greața și vărsăturile. Pot apărea de asemenea leziuni ale mucoasei gastro-intestinale și s-a raportat diaree, uneori hemoragică, după supradozaj. Principalul efect toxic este supresia măduvei osoase, care conduce la anemie, neutropenie și trombocitopenie.

Tratament

Dacă este necesar, trebuie instituite măsuri generale de susținere, împreună cu transfuzii de sânge și trombocite și trebuie avută în vedere spitalizarea, administrarea de antibiotice și utilizarea factorilor de creștere hematologici.

Nu există un antidot specific. Hemoleucograma trebuie monitorizată atent timp de cel puțin patru săptămâni după supradozaj, până când există dovezi de recuperare.

5, PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici și imunomodulatori, agenți antineoplazici, agenți alchilanți, analogi ai derivaților de azot muștar, codul ATC: L01AA03

Mecanism de acțiune

Melfalan este un derivat aromatic de azot muștar cu activitate alchilantă bifuncțională. Formarea structurilor de intermediari de carbon din fiecare dintre cele două grupări bis-2-cloroetil permite alchilarea prin legături covalente cu 7-azot a guaninei la ADN, formând legături încrucișate între două lanțuri de ADN și împiedicând astfel replicarea celulară.

Melfalan poate fi utilizat la doze intravenoase convenționale pentru tratamentul:

- Mielomului multiplu: fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente citotoxice, forma cu administrare pe cale intravenoasă este la fel de eficace ca forma cu administrare orală.
- Adenocarcinom ovarian avansat: determină un răspuns obiectiv la aproximativ 50% dintre pacienții cu adenocarcinom ovarian avansat, atunci când este administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente citotoxice.

Melfalan poate fi utilizat la doze intravenoase crescute pentru tratamentul:

- Mielomului multiplu: remisiunea completă este obținută de 50% dintre pacienți după administrarea de melfalan la doze mari, asociată sau nu cu terapie de salvare cu celule stem

- hematopoietice, fie ca tratament de primă linie, fie pentru perpetuarea răspunsului la chimioterapie citoreductivă convențională;
- îmbunătățirea supraviețuirii fără evenimente la copii cu neuroblastom avansat se constată la administrarea regimului constând în doze mari de melfalan și transplant autolog de celule stem, în asociere cu tratament chirurgical, radioterapie și/sau medicamente citotoxice convenționale

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția melfalanului administrat pe cale orală este foarte variabilă, atât din punct de vedere al timpului până la prima apariție a medicamentului în plasmă, cât și al concentrației plasmatice maxime. În studiile privind biodisponibilitatea absolută a melfalanului, biodisponibilitatea absolută medie a fost cuprinsă între 56 și 85%.

Poate fi utilizată administrarea intravenoasă pentru a evita variabilitatea absorbției asociate cu tratamentul mieloablative.

În cadrul unui studiu în care s-a administrat melfalan pe cale orală în doze de la 0,2 la 0,25 mg/kg la 18 pacienți, concentrația plasmatice maximă (variind între 87 și 350 ng/ml) a fost atinsă în interval de 0,5 până la 2,0 ore.

Administrarea comprimatelor de melfalan imediat după ingestia de alimente a prelungit timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime și a redus expunerea cu 39 până la 54%.

Distribuție

Melfalan se leagă moderat de proteinele plasmatice, proporția raportată a legării variind de la 69 % la 78 %. Există dovezi privind faptul că legarea de proteine este liniară în intervalul concentrațiilor plasmatice obținute de obicei prin terapia cu doze standard, dar și că legarea poate deveni dependentă de concentrațiile observate în tratamentul cu doze crescute. Principala proteină de legare este albumina serică, de care medicamentul se leagă în proporție de 55% până la 60%, iar de α_1 -acid glicoproteină se leagă în proporție de 20%. În plus, studiile privind legarea melfalan au evidențiat existența unui component ireversibil care poate fi atribuit reacției de alchilare cu proteinele plasmatice.

După administrarea unei perfuzii de două minute cu doze cuprinse în intervalul 5 – 23 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 0,1 - 0,6 mg/kg greutate corporală) la 10 pacienți cu cancer ovarian sau mielom multiplu, volumele de distribuție medii la starea de echilibru și în compartimentul central au fost de 29,1 ± 13,6 litri și, respectiv, 12,2 ± 6,5 litri.

La 28 de pacienți cu diferite afecțiuni maligne cărora li s-au administrat doze între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală sub formă de perfuzie cu durata de 2-20 de minute, volumele medii de distribuție la starea de echilibru și în compartimentul central au fost de 40,2 ± 18,3 litri și, respectiv, 18,2 ± 11,7 litri.

După perfuzia hipertermică (39°C) a membrului inferior cu melfalan în doză de 1,75 mg/kg greutate corporală, la 11 pacienți cu alte tumori (melanom malign avansat) au fost înregistrate volume de distribuție medii la starea de echilibru și în compartimentul central, de 2,87 ± 0,8 litri și, respectiv, de 1,01 ± 0,28 litri.

Melfalan are capacitate limitată de penetrare a barierei hemato-encefalice. Mai mulți cercetători au prelevat lichid cefalorahidian și nu au identificat cantități măsurabile de medicament. În cadrul unui studiu cu doză unică crescută la copii au fost observate concentrații scăzute în lichidul cefalorahidian (~10 % din cele plasmatice).

Metabolizare

Hidroliza chimică a melfalan la monohidroximelfalan și dihidroximelfalan este cea mai importantă cale metabolică la om. Acești metaboliți sunt inactivi.

Datele *in vivo* și *in vitro* sugerează faptul că degradarea spontană și nu metabolizarea enzimatică este determinantul principal al timpului de înjumătățire plasmatică al medicamentului la om.

Eliminare

La 13 pacienți cărora li s-a administrat pe cale orală melfalan în doză de 0,6 mg/kg greutate corporală, timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 90 ± 57 minute, 11% din medicament fiind recuperat din urină în decurs de 24 ore.

La 8 pacienți cărora li s-a administrat pe cale orală melfalan în doză de 0,5 până la 0,6 mg/kg greutate corporală, timpul de înjumătățire compus inițial și terminal a fost de $7,7 \pm 3,3$ minute, și, respectiv, de $108 \pm 20,8$ minute. După administrarea melfalan pe cale injectabilă s-au detectat metaboliții monohidroximelfalan și dihidroximelfalan în plasma pacienților, cu atingerea concentrațiilor maxime după aproximativ 60 minute și, respectiv, 105 minute. Un timp de înjumătățire similar de 126 ± 6 minute a fost înregistrat atunci când melfalan a fost adăugat *in vitro* (37°C) la serul pacienților, ceea ce sugerează că determinantul principal al timpului de înjumătățire plasmatică a medicamentului la om ar putea fi degradarea spontană și nu metabolizarea enzimatică.

După administrarea unei perfuzii de două minute cu doze cuprinse în intervalul 5 - 23 mg/m² suprafață corporală (aproximativ 0,1 - 0,6 mg/kg greutate corporală) la 10 pacienți cu cancer ovarian sau mielom multiplu, timpul de înjumătățire cumulat inițial și terminal a fost de $8,1 \pm 6,6$ minute și, respectiv, de $76,9 \pm 40,7$ minute. S-a înregistrat un clearance mediu de $342,7 \pm 96,8$ ml/minute.

La 15 copii și 11 adulți cărora li s-a administrat melfalan i.v. în doză mare (140 mg/m² suprafață corporală) cu diureză forțată, s-au evidențiat valori medii ale timpului de înjumătățire plasmatic inițial și terminal de $6,5 \pm 3,6$ minute și, respectiv, de $41,4 \pm 16,5$ minute.

La 28 pacienți cu diferite afecțiuni maligne cărora li s-au administrat doze cuprinse între 70 și 200 mg/m² suprafață corporală sub formă de perfuzie cu durata de 2 până la 20-minute, s-au înregistrat timpuri medii inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică de $8,8 \pm 6,6$ minute și, respectiv, de $73,1 \pm 45,9$ minute. Clearance-ul mediu a fost de $564,6 \pm 159,1$ ml/minute.

După perfuzia hipertermică (39°C) a membrului inferior cu doza de 1,75 mg/kg greutate corporală la 11 pacienți cu melanom malign avansat, au fost înregistrate timpuri medii inițiale și terminale de înjumătățire plasmatică de $3,6 \pm 1,5$ minute și, respectiv, de $46,5 \pm 17,2$ minute. A fost înregistrat un clearance mediu de $55,0 \pm 9,4$ ml/minute.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Clearance-ul melfalan poate fi scăzut în cazul insuficienței renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârstnici

Nu s-a dovedit existența niciunei corelații între vârstă și clearance-ul melfalan sau timpul de înjumătățire terminal prin eliminare (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Melfalan este un medicament citostatic, prin urmare caracterul mutagen al acestuia nu a fost complet investigat în studii preclinice. Melfalan a fost mutagen *in vivo*, cauzând aberații cromozomiale. Informațiile clinice privind toxicitatea potențială a melfalanului sunt prezentate la pct. 4.4 și 4.6.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere și fertilității

Melfalan a fost teratogen la șobolani după expunerea la doza unică în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere după doze repetate, melfalanul a fost materno-toxic și a indus malformații congenitale, deces intrauterin, retard de creștere și perturbarea dezvoltării.

O doză unică de melfalan la șoarecii masculi a indus citotoxicitate și aberații cromozomiale în spermatozoizi. La femelele de șoareci s-a observat o reducere a numărului de pui per fătare. După recuperare, numărul de pui per fătare a continuat să scadă în timp, fapt care a fost asociat cu reducerea numărului de foliculi.

6, PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Povidonă K12

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Citrat de sodiu

Propilenglicol

Etanol anhidru

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Melfalan nu este compatibil cu soluțiile perfuzabile care conțin glucoză.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate pentru medicamentul ambalat spre vânzare (nedeschis):

2 ani

Perioada de valabilitate după reconstituire:

Soluția trebuie preparată imediat înainte de utilizare, întrucât stabilitatea chimică și fizică a soluției după reconstituire este limitată. Soluția reconstituită (5 mg/ml) trebuie transferată în punga de perfuzie în mai puțin de 30 minute, iar soluția diluată trebuie complet administrată în interval de 1 oră de la reconstituire. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere

Flacon din sticlă incoloră de tip I (15 ml), închis cu dop din cauciuc bromobutlic tip I și capac metalic din aluminiu cu disc din polipropilenă. Flacoanele pot fi acoperite sau nu cu un manșon protector.

Solvent

Flacon din sticlă incoloră de tip I (10 ml), închis cu dop din cauciuc bromobutlic tip I și capac metalic din aluminiu cu disc din polipropilenă.

Mărimea ambalajului: ambalaj unic conținând 1 flacon cu pulbere și un flacon cu solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții

MELFALAN TEVA ESTE UN MEDICAMENT CITOTOXIC ACTIV CARE TREBUIE UTILIZAT NUMAI SUB ÎNDRUMAREA MEDICILOR CU EXPERIENȚĂ ÎN ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR DE ACEST TIP. Se impune prudență în timpul manipulării și preparării. Se recomandă utilizarea mănușilor și a altor articole de îmbrăcăminte protectoare pentru a evita contactul cu pielea.

Manipularea Melfalan Teva în condiții de siguranță

În manipularea formelor farmaceutice de Melfalan Teva trebuie respectate procedurile de manipulare a medicamentelor citotoxice.

Prepararea Melfalan Teva pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Melfalan Teva soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie preparat la temperatura camerei (aproximativ 25 °C), prin reconstituirea pulberii liofilizate cu solventul pus la dispoziție.

Este important ca atât pulberea liofilizată, cât și solventul furnizat să fie la temperatura camerei înainte de a începe reconstituirea. Încălzirea în mâini a diluantului poate facilita reconstituirea. Trebuie să se adauge rapid 10 ml din acest vehicul în cantitate unică în flaconul care conține pulberea liofilizată, și acesta trebuie imediat agitat viguros (timp de aproximativ 1 minut) până la obținerea unei soluții limpezi, fără particule vizibile. Fiecare flacon trebuie reconstituit individual în acest mod. Soluția rezultată conține echivalentul a 5 mg/ml de melfalan.

Soluția de Melfalan Teva are stabilitate limitată și trebuie preparată imediat înainte de utilizare. Orice soluție rămasă neutilizată după o oră trebuie eliminată în conformitate cu ghidurile standard pentru manipularea și eliminarea medicamentelor citotoxice.

Soluția reconstituită este limpede, incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile, cu un pH final de aproximativ 6,5.

În cazul în care se observă turbiditate vizibilă sau cristalizare în soluția diluată pentru perfuzie, soluția trebuie eliminată.

Soluția reconstituită nu trebuie ținută în frigider deoarece acest lucru poate provoca precipitare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem, 2031 GA
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15828/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025