

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melphalan Zentiva 50 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje melfalan-hydrochlorid odpovídající 50 mg melfalanu. Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 10 ml rozpouštědla.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml rekonstituovaného roztoku 5 mg melfalanu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 53,5 mg sodíku, 0,4 g ethanolu a 6,2 g propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek: Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek

Rozpouštědlo: Čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic  
pH rekonstituovaného roztoku je mezi 6,0 a 7,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- 1) Melfalan je při konvenční intravenózní dávce indikován k léčbě mnohočetného myelomu a pokročilého karcinomu ovaria.
- 2) Vysoké intravenózní dávky melfalanu jsou indikovány k léčbě mnohočetného myelomu a neuroblastomu dětského věku, a to jak při transplantaci hematopoetických kmenových buněk, tak bez ní.
- 3) Melfalan podávaný regionální arteriální perfuzí je indikován k léčbě lokalizovaného maligního melanomu končetin a lokalizovaného sarkomu měkkých tkání končetin.

Ve výše uvedených indikacích se může melfalan použít v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivými přípravky.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba melfalanem má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s použitím protinádorových terapií.

Vzhledem k existujícím rizikům a požadované úrovni podpůrné péče (viz bod 4.4) má být podávání vysokých dávek melfalanu omezeno na specializovaná pracoviště s příslušným zařízením a prováděno

pouze zkušenými lékaři. Protože melfalan působí myelosupresivně, je nutné během léčby provádět časté kontroly krevního obrazu a v případě potřeby dávkování přerušit nebo upravit (viz bod 4.4).

Během intravenózního podání chraňte pacienta před vnějším kontaktem s injekčním/infuzním roztokem melfalanu (viz bod 4.4).

#### Tromboembolické příhody

Podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem je spojeno se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (převážně hluboké žilní trombózy a plicní embolie). Trombopropylaxe má být podávána nejméně prvních 5 měsíců léčby, zejména u pacientů s dalšími trombotickými rizikovými faktory. Rozhodnutí o zavedení antitrombotických profylaktických opatření má být u každého pacienta provedeno po pečlivém posouzení existujících rizikových faktorů (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud se u pacienta objeví jakékoliv tromboembolické příhody, musí být léčba přerušena a zahájena standardní antikoagulační léčba. Jakmile byl pacient stabilizován na antikoagulační léčbě a byly zvládnuty jakékoliv komplikace tromboembolické příhody, podávání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem může být znovu zahájeno v původní dávce v závislosti na posouzení přínosu a rizika. Během léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

#### Dávkování

##### Dospělí

##### Intravenózní podání

#### Obecná informace

Melfalan je určen pouze k intravenóznímu podání a k regionální arteriální perfuzi. V dávkách nad 140 mg/m<sup>2</sup> se melfalan nemá podávat bez záchranné medikace pro hematopoetické kmenové buňky.

Pro intravenózní podání se doporučuje, aby byl melfalan vstříkovan pomalu do rychle tekoucího infuzního roztoku injekčním portem, který je otřený. Pokud přímá injekce do rychle tekoucí infuze není vhodná, může být melfalan podáván naředěný v infuzním vaku.

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci melfalanu, a v případech špatného přístupu do periferní žíly má být zváženo použití centrálního žilního katétru.

#### *Mnohočetný myelom*

#### Běžná dávka

Melfalan se podává intermitentně, a to v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky v dávkách od 8 mg/m<sup>2</sup> do 30 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, podávaných v intervalech 2 až 6 týdnů. Do řady režimů bylo také zahrnuto podávání prednisonu. Přesné údaje o léčebných protokolech je třeba vyhledat v odborné literatuře.

Při použití v monoterapii je typický intravenózní dávkovací režim melfalanu 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti (16 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) opakovaný ve vhodných intervalech (např. každé 4 týdny) za předpokladu, že v tomto období došlo k zotavení periferního krevního obrazu.

#### Vysoká dávka

Vysokodávkové režimy obvykle používají jednotlivé intravenózní dávky v rozmezí 100 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti), ovšem záchranná medikace pro hematopoetické kmenové buňky se stává nezbytnou při dávkách vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla.

V případě poruchy funkce ledvin má být dávka snížena o 50 %. Vzhledem k závažné myelosupresi vyvolané injekčním podáním vysokých dávek melfalanu musí být léčba omezena na specializovaná centra s příslušným vybavením a má být prováděna pouze zkušenými lékaři (viz bod 4.4).

### *Pokročilý adenokarcinom ovaria*

Při intravenózním podání v monoterapii je obvykle použita dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti (přibližně 40 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) podávaná ve 4týdenních intervalech.

V kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky se užívají intravenózní dávky mezi 0,3 a 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti (12 až 16 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) v intervalech 4 až 6 týdnů.

### *Pokročilý neuroblastom*

Dávky mezi 100 a 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (někdy rozděleny rovnoměrně do 3 po sobě následujících dnů) spolu se záchranou hematopoetických kmenových buněk byly použity buď v monoterapii nebo v kombinaci s radioterapií a/nebo s jinými cytotoxickými přípravky.

### *Maligní melanom*

Hypertermická regionální perfuze melfalanem se používá jako adjuvans k operaci časného maligního melanomu a jako paliativní léčba pokročilého, ale lokalizovaného onemocnění. Podrobnosti o perfuzní technice a použité dávce je třeba vyhledat ve vědecké literatuře. Typické rozmezí dávek pro perfuzi horní končetiny je 0,6 až 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a pro dolní končetinu 0,8 až 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

### *Sarkom měkkých tkání*

Hypertermická regionální perfuze melfalanem se používá k léčbě všech stadií lokalizovaného sarkomu měkkých tkání, obvykle v kombinaci s chirurgickým zákrokem. Podrobnosti o perfuzní technice a použité dávce je třeba vyhledat ve vědecké literatuře. Typické rozmezí dávek pro perfuzi horní končetiny je 0,6-1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a pro dolní končetinu 1-1,4 mg/kg tělesné hmotnosti. Melfalan byl podáván také v kombinaci s aktinomycinem D; o podrobnostech dávkovacích režimů je třeba se informovat v odborné literatuře.

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Melfalan je v konvenčních dávkách u dětí pouze vzácně indikován a pokyny pro dávkování nelze stanovit.

U dětského neuroblastomu byly užity vysoké dávky melfalanu ve spojení se záchranou hematopoetických kmenových buněk. Je možno použít pokyny pro dávkování založené na ploše povrchu těla.

Viz také odstavec o propylenglykolu v bodu 4.4.

#### *Starší pacienti*

Přestože se melfalan v konvenční dávce často užívá u starších pacientů, nejsou k dispozici žádné specifické informace týkající se jeho podávání této podskupině pacientů.

Zkušenosti s použitím vysoké dávky melfalanu u starších pacientů jsou omezené. Před použitím vysokých dávek melfalanu u starších pacientů se má proto zvážit a potvrdit adekvátní výkonnostní stav a funkce orgánů.

Na základě omezených údajů, které jsou k dispozici, není u starších pacientů dostávajících melfalan v intravenózní formě nutná žádná specifická úprava dávkování a je doporučena běžná současná praxe úpravy dávkování na základě celkového stavu pacienta a podle stupně myelosuprese vyvolané během léčby.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přestože je clearance melfalanu proměnlivá, může být při renálním poškození snížena.

Aktuální dostupné farmakokinetické údaje nepodporují absolutní doporučení ke snížení dávky při podávání melfalanu pacientům s poruchou funkce ledvin, ale může být rozumné použít zpočátku

sníženou dávkou, dokud nebude stanovena míra tolerance. Pokud se melfalan používá v konvenční intravenózní dávce (8-40 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla), doporučuje se, aby počáteční dávka byla snížena o 50 % a následné dávkování určeno podle stupně hematologické suprese.

U vysokých intravenózních dávek melfalanu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) závisí potřeba snížení dávky na stupni poruchy funkce ledvin, na tom, zda jsou znovu podávány hematopoetické kmenové buňky, a na terapeutické potřebě. Jako vodítko při léčbě vysokými dávkami melfalanu bez záchrany hematopoetických kmenových buněk u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) je obvyklé snížení dávky o 50 %.

U pacientů s těžším poškozením funkce ledvin se nedoporučují vysoké dávky melfalanu bez záchrany hematopoetických kmenových buněk. Vysoké dávky melfalanu se záchranou hematopoetických kmenových buněk byly úspěšně použity i u dialyzovaných pacientů s terminálním selháním ledvin. Podrobnosti naleznete v příslušné literatuře.

Viz také odstavec o propylenglykolu v bodu 4.4.

#### Pacienti s poruchou funkce jater

Viz odstavec o propylenglykolu v bodu 4.4.

#### Způsob podání

##### *Injekce/infuze*

Pokyny pro rekonstituci a případné ředění léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodu 6.6.

Po rekonstituci má být léčivý přípravek čirý, viz bod 6.6.

Injekční roztok melfalanu může v případě extravazace způsobit lokální poškození tkáně, a proto se nemá podávat přímou injekcí do periferní žíly. Doporučuje se podávat injekční roztok melfalanu pomalou injekcí do rychle probíhající intravenózní infuze přes očištěný injekční port nebo přes centrální žilní katétr.

Pokud je vysoká dávka injekčního melfalanu podávána s transplantací nebo bez transplantace (autologní kostní dřeň, alogenní nebo hematopoetických kmenových buněk), doporučuje se podání přes centrální žilní katétr, protože při periferním podání může dojít k extravazaci a následnému lokálnímu poškození tkání (viz bod 4.4).

V případě regionální arteriální perfuze je třeba pro podrobnou metodiku nahlédnout do literatury.

### **4.3 Kontraindikace**

1. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
2. Kojení (viz bod 4.6)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Melfalan je cytotoxický lék, který spadá do obecné třídy alkylačních látek.

Melfalan má být podáván pod vedením specializovaného onkologického pracoviště, které má k dispozici zařízení pro pravidelné sledování klinických, biochemických a hematologických účinků během podávání a po něm. Vzhledem k souvisejícím rizikům a úrovni potřebné podpůrné péče mají podávání vysokých dávek injekčního melfalanu provádět pouze zkušení lékaři.

Stejně jako u všech vysokodávkových chemoterapií je třeba zabránit syndromu nádorového rozpadu.

Imunizace pomocí živé vakcíny může u imunokompromitovaných pacientů způsobit infekci. Proto se imunizace živými vakcínami nedoporučuje.

Oči, kůže a sliznice pacientů musí být chráněny před kontaktem s injekčním/infuzním roztokem melfalanu nebo rekonstituovaným roztokem.

Vzhledem k tomu, že je melfalan myelosupresivní, je v průběhu léčby nezbytná častá kontrola krevního obrazu a v případě potřeby má být dávkování odloženo nebo upraveno.

Pokud dojde k extravazaci, může melfalan způsobit lokální poškození tkání, a proto se nemá podávat přímou injekcí do periferní žíly.

U pacientů používajících vysoké dávky melfalanu je třeba zvážit profylaktické podávání antiinfekčních látek a podávání krevních přípravků podle potřeby. Před použitím vysokých dávek melfalanu má být zvážen a potvrzen adekvátní výkonnostní stav a funkce orgánů.

S ohledem na zvýšenou toxicitu pro kostní dřeň se má melfalan používat s opatrností u pacientů, kteří podstoupili nedávnou radioterapii nebo chemoterapii.

Při užívání melfalanu mají být zavedena odpovídající antikoncepční opatření, stejně jako u všech cytotoxických chemoterapií, a to až do doby tří měsíců u mužů a 6 měsíců u žen po ukončení léčby. U karcinomu ovaria se doporučuje nehormonální antikoncepce.

#### *Monitorování*

Hlavním nežádoucím účinkem je útlum kostní dřeně s leukopenií a trombocytopenií. Doba maximální deprese je proměnlivá a je nezbytné, aby byla věnována zvýšená pozornost monitorování krevního obrazu, a to jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení, aby se zabránilo možnosti nadměrné myelosuprese a rizika nevratné aplazie kostní dřeně. Po ukončení léčby může krevní obraz dále klesat, takže při prvním příznaku abnormálně velkého poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů se má léčba dočasně přerušit.

Výskyt průjmu, zvracení a stomatitidy je toxicitou omezující dávkou u pacientů, kterým byly podány vysoké intravenózní dávky melfalanu v souvislosti s autologní transplantací kostní dřeně. Zdá se, že předchozí léčba cyklofosfamidem snižuje závažnost gastrointestinálního poškození vyvolaného vysokými dávkami melfalanu, podrobnosti mají být vyhledány v literatuře.

#### *Tromboembolické příhody*

Pacienti léčení melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem mají zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolie (viz bod 4.8). Zdá se, že riziko je největší během prvních 5 měsíců léčby, zejména u pacientů s dalšími trombotickými rizikovými faktory (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie a trombóza v anamnéze). Tito pacienti mají být pečlivě sledováni a mají být přijata opatření k minimalizaci všech modifikovatelných rizikových faktorů. Doporučení pro tromboprofylaxi a dávkování/antikoagulační léčbu jsou uvedena v bodě 4.2.

Pacientům a lékařům se doporučuje, aby si všímali známek a symptomů tromboembolie. Pacienti musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky, jako je dušnost, bolest na hrudi, otok ruky nebo nohy. Pokud se u pacienta vyskytne jakákoli tromboembolická příhoda, okamžitě přerušete léčbu a zahajte standardní antikoagulační léčbu. Po stabilizaci pacienta na antikoagulační léčbě a zvládnutí případných komplikací tromboembolické příhody může být v závislosti na posouzení přínosu a rizika melfalan v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem znovu nasazen v původní dávce. Pacient má pokračovat v antikoagulační léčbě po celou dobu léčby.

#### *Neutropenie a trombocytopenie*

##### *Starší osoby*

U nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu u starších pacientů léčených melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem byla pozorována zvýšená míra hematologické toxicity, zejména neutropenie a trombocytopenie. Pacientům a lékařům se doporučuje, aby si všímali známek a příznaků krvácení, včetně petechií a epistaxí, zejména u pacientů, kteří dostávají popsáné kombinované léčebné režimy (bod 4.8).

### *Mutagenita*

Melfalan je mutagenní u zvířat a u pacientů léčených tímto přípravkem byly pozorovány chromozomální aberace. Melfalan byl rovněž prokázán jako kancerogenní u zvířat (bod 5.3) a je třeba pamatovat na možnost podobného účinku při plánování dlouhodobé léčby pacienta.

U značného počtu pacientek před menopauzou dochází k potlačení funkce vaječnicků s následnou amenoreou. Z některých studií na zvířatech vyplývá, že melfalan může mít nepříznivý vliv na spermatogenezi. Je proto možné, že melfalan může u pacientů (mužů) způsobit dočasnou nebo trvalou sterilitu.

### *Kancerogenita*

#### Akutní myeloidní leukemie (AML) a myelodysplastické syndromy (MDS)

Bylo zjištěno, že melfalan, stejně jako ostatní alkylační látky, je u člověka leukemogenní, zejména u starších pacientů po dlouhodobé kombinované léčbě a radioterapii.

Byly hlášeny případy akutní leukemie po léčbě melfalanem u onemocnění, jako je amyloid, maligní melanom, mnohočetný myelom, makroglobulinemie, syndrom chladového aglutininu a karcinom ovaria.

Srovnání pacientek s ovariálním karcinomem, které dostávaly alkylační látky, s těmi, které je nedostávaly, ukázalo, že použití alkylačních látek včetně melfalanu významně zvýšilo výskyt akutní leukemie.

Při rozhodnutí o použití melfalanu musí být leukemogenní riziko zváženo oproti potenciálnímu terapeutickému přínosu, zejména pokud se zvažuje použití melfalanu v kombinaci s thalidomidem nebo lenalidomidem a prednisonem, protože bylo prokázáno, že tyto kombinace mohou zvyšovat leukemogenní riziko. Před léčbou, během ní i po ní proto musí lékaři pacienta vždy vyšetřit obvyklými měřeními, aby zajistili včasné odhalení rakoviny a v případě potřeby zahájili léčbu.

### Solidní tumory

Použití alkylačních látek bylo spojeno s vývojem další primární malignity. Zejména užívání melfalanu v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem a v menší míře s thalidomidem a prednisonem bylo spojeno se zvýšeným rizikem solidní další primární malignity u starších pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem.

Charakteristika pacientů (např. věk, etnická příslušnost), primární indikace a způsoby léčby (např. radiační terapie, transplantace), stejně jako rizikové faktory životního stylu (např. užívání tabáku) musí být zhodnoceny před podáním melfalanu. Při zvažování, zda použít melfalan, musí být riziko vyváжено potenciálním terapeutickým přínosem.

### *Antikoncepce*

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientů podstupujících léčbu melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo v kombinaci s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem se nedoporučuje užívání kombinované perorální antikoncepce. Pokud pacientka v současné době užívá kombinovanou perorální antikoncepci, má přejít na jinou spolehlivou antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující výhradně progesteron, který inhibuje ovulaci (desogestrel), bariérové metody atd.) Riziko žilní tromboembolie trvá ještě 4-6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientek se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka intravenózního přípravku snížena o 50 %, přičemž má být následně stanovena podle hematologické odpovědi. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni, zda nedochází k supresi uremické dřeně. U pacientů s myelomem a poruchou funkce ledvin bylo v počátečních fázích léčby pozorováno přechodné významné zvýšení močoviny v krvi (viz body 4.2 a 4.8).

### *5% ethanol (alkohol)*

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 % ethanolu (alkoholu), tj. 0,4 g v injekční lahvičce.

Je škodlivý pro alkoholiky.

Toto je nutno vzít v úvahu u těhotných žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

#### *Propylenglykol*

Tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol, který může způsobit příznaky podobné alkoholu.

Je nutné lékařské sledování, pokud se používá u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

#### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje 53,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sedm lahviček představuje nejnižší počet injekčních lahviček, kdy je dosažena/překročena prahová hodnota 17 mmol (391 mg) sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Imunizace živými vakcínami

U imunokompromitovaných jedinců se očkování živými vakcínami nedoporučuje (viz bod 4.4).

#### Kyselina nalidixová

Kyselina nalidixová spolu s vysokodávkovým intravenózním melfalanem způsobila úmrtí dětí v důsledku hemoragické enterokolitidy. Je třeba se vyhnout kombinované léčbě melfalanem s kyselinou nalidixovou.

#### Busulfan

U pediatrické populace bylo v režimu busulfan-melfalan hlášeno, že podání melfalanu méně než 24 hodin po posledním perorálním podání busulfanu může ovlivnit vývoj toxicity.

#### Cyklosporin

Porucha funkce ledvin byla popsána u pacientů po transplantaci kostní dřeně, kteří dostávali intravenózně podávaný melfalan, a kteří následně dostávali cyklosporin k zamezení reakce štěpu proti hostiteli.

Ethanol: viz odstavec o propylenglykolu v bodu 4.4.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Antikoncepce u mužů a žen ve fertilním věku

Stejně jako u každé cytotoxické léčby mají muži a ženy, kteří používají melfalan, používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody, a to až do tří měsíců u mužů a 6 měsíců u žen po ukončení léčby. U ovariálního karcinomu se nemá používat hormonální antikoncepce.

#### Těhotenství

Údaje o podávání melfalanu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Riziko pro člověka není známo, ale vzhledem k mutagením vlastnostem a strukturní podobnosti melfalanu se známými teratogenními sloučeninami je možné, že melfalan může způsobit vrozené malformace u potomků léčených pacientů.

Melfalan nesmí být podáván během těhotenství a zejména během prvního trimestru, pokud to lékař nepovažuje za nezbytně nutné. V každém jednotlivém případě musí být potenciální riziko pro plod vyváženo očekávaným přínosem pro matku.

## Kojení

Není známo, zda se melfalan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem ke svým mutagenním vlastnostem je melfalan kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

## Fertilita

Melfalan způsobuje potlačení funkce vaječníků u premenopauzálních žen, což má u značného počtu premenopauzálních pacientek za následek amenoreu.

Studie na zvířatech prokázaly, že melfalan může mít nežádoucí účinky na spermatogenezi (viz bod 5.3). Je proto možné, že melfalan může mít dočasné nebo trvalé nežádoucí účinky na mužskou fertilitu.

Doporučuje se, aby muži, kteří jsou léčeni melfalanem, nepočali dítě během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení a aby před zahájením léčby konzultovali možnost konzervace spermií, jelikož existuje možnost nezvratné neplodnosti následkem léčby melfalanem.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neexistují žádné údaje o účinku léčby melfalanem na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologického profilu se takový účinek nepředpokládá. U pacientů léčených kvůli malignímu onemocnění se doporučuje zvážit jejich celkový zdravotní stav.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Pro tento přípravek neexistuje moderní klinická dokumentace, která by mohla být použita jako podpora pro stanovení četnosti nežádoucích účinků. Četnost nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na indikaci a podané dávce a také, pokud se podává v kombinaci s jinými terapeutickými látkami.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), neznámo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	sekundární akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	deprese kostní dřeně vedoucí k leukopenii, trombocytopenii, neutropenii <sup>1</sup> a anémii.
	Vzácné	hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	hypersenzitivita <sup>2</sup> (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně).
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	intersticiální plicní onemocnění a plicní fibróza (včetně fatálních hlášení).
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	při vysokých dávkách: nauzea, zvracení a průjem, stomatitida.
	Vzácné	stomatitida při konvenční dávce.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	poruchy jater v rozmezí od abnormálních testů jaterních funkcí po klinické projevy, jako je hepatitida a žloutenka; venookluzivní onemocnění po léčbě vysokými dávkami.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	alopecie při vysoké dávce.
	Časté	alopecie při konvenční dávce
	Vzácné	makulopapulózní vyrážky a svědění (viz také Poruchy imunitního systému).

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně <sup>3</sup>	Velmi časté	svalová atrofie, svalová fibróza, myalgie, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi.
	Časté	kompartment syndrom
	Není známo	svalová nekróza, rhabdomyolýza.
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	zvýšení urey v krvi <sup>4</sup>
	Méně časté	akutní porucha funkce ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	azoospermie a amenorea
Cévní poruchy <sup>5</sup>	Není známo	hluboká žilní trombóza a plicní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	subjektivní a přechodný pocit tepla a/nebo brnění
	Časté	slizniční zánět (mukozitida)

<sup>1</sup>Zvýšený výskyt hematologické toxicity, zejména neutropenie a trombocytopenie, byl pozorován u nově diagnostikovaného staršího mnohočetného myelomu u pacientů léčených melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem (viz body 4.4).

<sup>2</sup>Alergické reakce na melfalan, jako je kopřivka, edém, kožní vyrážky a anafylaktický šok, byly hlášeny méně často po počátečním nebo následném podání, zejména po intravenózním podání. Ve spojení s takovými příhodami byla vzácně hlášena také srdeční zástava.

<sup>3</sup>Pouze s infuzí melfalanu po podání regionální perfuze do končetiny

<sup>4</sup>U pacientů s renálním poškozením léčených kvůli myelomu bylo v časných stádiích léčby melfalanem pozorováno dočasné významné zvýšení urey v krvi

<sup>5</sup>Klinicky významné nežádoucí účinky spojené s použitím melfalanu v kombinaci s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem a v menší míře melfalanu s lenalidomidem a prednisonem zahrnují: hlubokou žilní trombózu a plicní embolii (viz body 4.2 a 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky a projevy

Gastrointestinální účinky, včetně nauzey, zvracení a průjmu, jsou nejpravděpodobnějšími známkami akutního perorálního předávkování. Bezprostředním následkem akutního intravenózního předávkování jsou nauzea a zvracení. Může také dojít k poškození gastrointestinální sliznice a po předávkování byly hlášeny průjmy, někdy hemoragické. Hlavním toxickým účinkem je suprese kostní dřeně vedoucí k leukopenii, trombocytopenii a anémii.

### Léčba

Je-li to nutné, mají být zavedena obecná podpůrná opatření spolu s vhodnou transfuzí krve a trombocytů a zvážena hospitalizace, krytí antibiotiky a použití hematologických růstových faktorů.

Neexistuje žádné specifické antidotum. Krevní obraz má být pečlivě sledován po dobu nejméně čtyř týdnů po předávkování, dokud nebude prokázáno zotavení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační látky, cytostatika. Alkylační látky. Analoga dusíkatého yperitu; ATC kód: L01AA03

#### Mechanismus účinku

Melfalan je bifunkční alkylační látka s některými imunosupresivními vlastnostmi. Tvorba karboniových meziproduktů z každé ze dvou bis-2-chlorethylových skupin umožňuje alkylaci pomocí kovalentní vazby s dusíkem v poloze 7 guaninu na DNA, což následně vede k propojení dvou řetězců DNA a tím k zabránění replikace buněk.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Absorpce perorálního melfalanu je vysoce variabilní s ohledem na čas do prvního výskytu přípravku v plazmě a na maximální plazmatickou koncentraci.

Ve studiích absolutní biologické dostupnosti melfalanu se průměrná absolutní biologická dostupnost pohybovala od 56 do 85 %.

Intravenózní podání může být použito, aby se zabránilo variabilitě absorpce spojené s myeloablativní léčbou.

#### Distribuce

Melfalan se středně silně váže na plazmatické proteiny, přičemž procenta vazby se pohybují od 69 % do 78 %. Bylo dokázáno, že vazba na proteiny je lineární v rozmezí plazmatických koncentrací, kterých se obvykle dosahuje při léčbě standardní dávkou, vazba ale může být závislá na koncentraci v koncentracích pozorovaných při léčbě vysokými dávkami. Hlavním vazebným proteinem je sérový albumin, který tvoří přibližně 55 až 60 % vazby a 20 % je vázáno na  $\alpha$ 1-kyselý glykoprotein. Vazebné studie melfalanu navíc odhalily existenci ireverzibilní složky přičítané alkylační reakci s plazmatickými proteiny.

Po podání dvouminutové infuze dávek v rozmezí od 5 do 23 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 0,1 až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti) 10 pacientům s karcinomem ovaria nebo mnohočetným myelomem byly průměrné distribuční objemy v ustáleném stavu 29,1 ± 13,6 litrů a v centrálním kompartmentu 12,2 ± 6,5 litrů.

U 28 pacientů s různými malignitami, kterým byly podávány dávky v rozmezí 70 až 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla ve formě 2- až 20minutové infuze, byly průměrné distribuční objemy v ustáleném stavu 40,2 ± 18,3 litrů a v centrálním kompartmentu 18,2 ± 11,7 litrů.

U 11 pacientů s pokročilým maligním melanomem byly po hypertermické (39 °C) perfuzi dolní končetiny dávkou 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti průměrné distribuční objemy v ustáleném stavu 2,87 ± 0,8 litrů a v centrálním kompartmentu 1,01 ± 0,28 litrů.

Melfalan vykazuje omezený průnik hematoencefalickou bariérou. Několik zkoušejících odebralo vzorek mozkomíšního moku a nenašlo žádný měřitelný přípravek. Nízké koncentrace (~ 10% koncentrace v plazmě) byly pozorovány v jedné studii s vysokými dávkami u dětí.

#### Biotransformace

*In vivo* a *in vitro* údaje naznačují, že určujícím faktorem pro poločas rozpadu přípravku u člověka je spíše spontánní degradace než enzymatický metabolismus.

Metabolity monohydroxymelfalan a dihydroxymelfalan byly detekovány v plazmě s maximálními hodnotami po 60 minutách a 105 minutách (v tomto pořadí).

#### Eliminace

U 13 pacientů, kterým byl podán perorální melfalan v dávce 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, byl průměrný konečný poločas eliminace v plazmě  $90 \pm 57$  minut, přičemž 11 % přípravku bylo získáno v moči během 24 hodin.

U 8 pacientů, kterým byla podána jedna bolusová dávka 0,5 až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, byl zjištěn složený počáteční poločas  $7,7 \pm 3,3$  min a terminální poločas  $108 \pm 20,8$  min.

Po podání dvouminutové infuze dávek v rozmezí od 5 do 23 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 0,1 až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti) 10 pacientům s karcinomem ovaria nebo mnohočetným myelomem byly souhrnné počáteční poločasy  $8,1 \pm 6,6$  min a terminální poločasy  $76,9 \pm 40,7$  min. Byla naměřena průměrná clearance  $342,7 \pm 96,8$  ml/min.

U 15 dětí a 11 dospělých pacientů, kterým byla intravenózně podána vysoká dávka melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) s forsírovanou diurézou, byly zjištěny průměrné počáteční poločasy v hodnotách  $6,5 \pm 3,6$  min a terminální poločasy v hodnotách  $41,4 \pm 16,5$  min. Hodnoty průměrného počátečního a terminálního poločasu  $8,8 \pm 6,6$  min a  $73,1 \pm 45,9$  min (v tomto pořadí) byly naměřeny u 28 pacientů s různými malignitami, kterým byly podány dávky v rozmezí od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu formou 2- až 20minutové infuze. Průměrná clearance byla  $581,5 \pm 182,9$  ml/min.

Po hypertermické (39 °C) perfuzi dolní končetiny dávkou 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti byly u 11 pacientů s pokročilým maligním melanomem zaznamenány průměrné počáteční poločasy  $3,6 \pm 1,5$  min a konečné poločasy  $46,5 \pm 17,2$  min. Průměrná clearance byla  $55,0 \pm 9,4$  ml/min.

#### Zvláštní populace pacientů

##### Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin může být clearance melfalanu snížena (viz body 4.2 a 4.4).

##### Starší pacienti

Nebyla prokázána žádná korelace mezi věkem a clearance melfalanu nebo terminálním eliminačním poločasem melfalanu (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Mutagenita

Melfalan je u zvířat mutagenní .

#### Reprodukční toxicita

Reprodukční studie na potkanech s použitím jednorázové intraperitoneální injekce melfalanu v dávce 0,48násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MDD) odhalily embryoletální a teratogenní účinky. Vrozené anomálie zahrnovaly anomálie mozku (nedostatečný vývoj, deformace, meningokéla a encefalokéla), oka (anofthalmie a mikroftalmus), zmenšení dolní čelisti a ocasu a hepatokéla. Po expozici minimální dávce 0,48násobku MDD a 0,81násobku MDD ve dnech 6 a 9, resp. 13, byly pozorovány vysoké ztráty plodu a abnormality plodu. Jednorázová dávka 2,42násobku MDD ve dnech 12 až 14 měla za následek embryoletalitu (30 %), ale nikoliv abnormality plodu (viz bod 4.6).

#### Studie fertility

U myši vykazoval melfalan v klinicky relevantních expozičních hladinách reprodukční účinky, které lze přičíst cytotoxicitě ve specifických stádiích samčích zárodečných buněk, a vyvolával dominantní letální mutace a dědičné translokace v postmeiotických zárodečných buňkách, zejména ve středním až pozdním stadiu spermatid.

Samice dostávaly melfalan v klinicky relevantních expozičních hladinách a poté byly po většinu svého reprodukčního života umístěny s neléčeným samcem. Během prvního intervalu po léčbě došlo k

výraznému snížení velikosti vrhu, po kterém následovalo téměř úplné zotavení. Poté došlo k postupnému poklesu velikosti vrhu. Tento jev probíhal současně se snížením podílu produktivních samic, což souvisí s indukovaným snížením počtu malých folikulů (viz oddíl 4.6).

#### Genotoxicita

Melfalan byl testován na genotoxicitu v řadě krátkodobých testů *in vitro* i *in vivo*.

U myši se při intraperitoneálním podání melfalanu v dávkách 0,10-3,25násobku MDD zvýšila frekvence dominantních letálních mutací, chromozomálních aberací, výměny sesterských chromatid, mikrojadér a zlomů řetězců DNA.

Pozorované mutace pocházely především z velkých delecí v postspermatogoniálních buňkách, zatímco ve spermatogoniálních buňkách převažovaly jiné typy mutagenních mechanismů.

Tyto údaje *in vivo* jsou podpořeny studiemi *in vitro*, které ukazují, že léčba buněčných kultur melfalanem (v koncentracích od 0,1 do 25  $\mu\text{M}$ ) rovněž vyvolala poškození DNA.

Kromě toho vyvolal aneuploidii a recesivní letální mutace vázané na pohlaví u drozofily a mutace u bakterií. V Amesově testu byl pozitivní u všech kmenů v koncentracích 200  $\mu\text{g}/\text{misku}$  a vyšších. Mutagenní aktivita melfalanu se zvýšila 3krát v přítomnosti přípravků metabolizujících S9 v játrech, což je neočekávané, protože se má za to, že melfalan nepotřebuje aktivaci jater, aby vyvolal cytotoxický účinek.

#### Kancerogenita

Melfalan je přímo působící alkylační látka, která je kancerogenní genotoxickým mechanismem, což je dostatečně podloženo studiemi na zvířatech.

Po intraperitoneálním podání melfalanu v dávkách 0,15-1,61násobku MDD byl u potkanů zaznamenán vznik neoplastických nádorů; u myši byl kancerogenní potenciál pozorován při dávkách 0,02-1,39násobku MDD.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Povidon

Zředěná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

#### Rozpouštědlo

Dihydrát natrium-citrátu

Propylenglykol

Ethanol

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Melfalan není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu a doporučuje se, aby byl použit pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřený prášek a rozpouštědlo: 3 roky

Rekonstituovaný roztok: Po rekonstituci je třeba přípravek okamžitě použít. Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován. Melfalan má omezenou dobu použitelnosti a rozklad se rychle zvyšuje s rostoucí teplotou.

Rekonstituovaný a dále naředěný infuzní roztok: Maximální doba od začátku rekonstituce do konce infuze nesmí překročit 1,5 hodiny při pokojové teplotě (přibližně 25 °C).

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Prášek: Čirá lahvička ze skla třídy I uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou potaženou fluorovaným polymerem a hliníkovým odtrhovacím víčkem s oranžovým terčem z polypropylenu. Lahvičky mohou, ale nemusí, být zabaleny ve smršťovací fólii.

Velikost balení: 1 injekční lahvička obsahující 50 mg melfalanu

Rozpouštědlo: Čirá injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem s oranžovým terčem z polypropylenu.

Velikost balení: 1 lahvička obsahující 10 ml

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem a 1 injekční lahvičku s rozpouštědlem.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Musí být dodrženy postupy pro správné zacházení a likvidaci cytotoxických léčivých přípravků:

- Zaměstnanci musí být poučeni o rekonstituci přípravku.
- Těhotné ženy musí být vyloučeny ze zacházení s tímto přípravkem.
- Při rekonstituci přípravku má personál používat vhodný ochranný oděv s obličejovými maskami, ochrannými brýlemi a rukavicemi.
- Veškeré předměty používané při podávání nebo čištění, včetně rukavic, musí být zlikvidovány v nádobách na odpady pro kontaminovaný materiál určený ke spálení za vysoké teploty. Kapalný odpad může být vypouštěn s velkým množstvím vody.

V případě náhodného kontaktu očí s melfalanem okamžitě vypláchněte oči roztokem chloridu sodného nebo velkým množstvím vody a okamžitě vyhledejte lékaře. V případě kontaktu s kůží okamžitě umyjte postižené místo mýdlem a velkým množstvím studené vody a okamžitě vyhledejte lékaře. Rozlitý roztok je třeba okamžitě utřít vlhkou papírovou utěrkou, která musí být bezpečně zlikvidována. Kontaminované plochy se musí omýt velkým množstvím vody.

#### **Rekonstituce**

Melfalan se má připravovat při pokojové teplotě (přibližně 25 °C) rekonstitucí prášku přiloženým rozpouštědlem.

Je důležité, aby jak prášek, tak dodané rozpouštědlo byly před zahájením rekonstituce při pokojové teplotě (přibližně 25 °C).

10 ml rozpouštědla se přidá rychle a najednou do injekční lahvičky obsahující prášek pomocí sterilní jehly a stříkačky. Na propíchnutí zátky lahvičky během rekonstituce se má použít jehla velikosti 21G nebo vyšší. Pro hladký a účinný průnik má být jehla vpravena kolmo do zátky, a to ne příliš rychle a bez kroucení. Injekční lahvičku okamžitě důkladně protřepejte (přibližně 5 minut), až vznikne čirý roztok bez viditelných částic. Rychlé přidání rozpouštědla a následné okamžité intenzivní protřepávání je důležité pro správné rozpouštění.

Protřepáváním přípravku vznikne velké množství velmi malých vzduchových bublin. Tyto bubliny mohou zůstat 2 až 3 minuty, protože výsledný roztok je značně viskózní. To může ztížit posouzení čírosti roztoku.

Každá injekční lahvička se musí tímto způsobem jednotlivě rekonstituovat. Výsledný roztok obsahuje ekvivalent 5 mg bezvodého melfalanu v ml. Nedodržení výše uvedených kroků přípravy může vést k neúplnému rozpuštění melfalanu.

Roztok melfalanu má omezenou stabilitu a musí se připravit bezprostředně před použitím.

Rekonstituovaný roztok nesmí být chlazen, protože by to způsobilo vysrážení.

#### Smíchání

Přidejte 10 ml výše uvedeného rekonstituovaného roztoku o koncentraci 5 mg/ml bezvodého melfalanu do infuzního vaku obsahujícího 100 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného. Tento zředěný roztok důkladně promíchejte, čímž se získá nominální koncentrace 0,45 mg/ml bezvodého melfalanu.

Při dalším zředění v infuzním roztoku má melfalan sníženou stabilitu a rychlost degradace se rychle zvyšuje s nárůstem teploty. **Pokud je melfalan podáván za pokojové teploty přibližně 25 °C, nesmí maximální doba od přípravy roztoku po dokončení infuze překročit 1,5 hodiny.**

Melfalan není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu a doporučuje se používat pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Pokud se v rekonstituovaných nebo naředěných roztocích objeví viditelný zákal nebo krystalizace, musí být přípravek zlikvidován.

#### Likvidace

Jakýkoliv roztok, který se nepoužije, se po 1,5 hodině musí zlikvidovat podle standardních pokynů pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na cytotoxické léčivé přípravky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

44/109/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 5. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 12. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 10. 2024