

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek Melphalan medac se dodává jako jednodávkové balení obsahující injekční lahvičku s práškem, která obsahuje melphalanum hydrochloridum v množství odpovídajícím melphalanum 50 mg a injekční lahvičku s rozpouštědlem obsahující 10 ml rozpouštědla.

Pokud se balení rekonstituuje pomocí 10 ml rozpouštědla, obsahuje výsledný roztok melphalanum 5 mg/ml.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 53 mg sodíku ve formě natrium-citrátu, 0,52 ml (0,4 g) ethanolu a 6,0 ml propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek: Téměř bílý až světle hnědý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý bezbarvý roztok bez viditelných částic.

Hodnota pH rekonstituovaného roztoku je 6,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Melphalan medac je v konvenční intravenózní dávce indikován k léčbě mnohočetného myelomu a pokročilého karcinomu ovaria.

Přípravek Melphalan medac je ve vysoké intravenózní dávce indikován k léčbě mnohočetného myelomu a neuroblastomu dětského věku, s transplantací hematopoetických kmenových buněk i bez transplantace.

Přípravek Melphalan medac podávaný regionální arteriální perfuzí je indikován k léčbě lokalizovaného maligního melanomu končetin a lokalizovaného sarkomu měkkých tkání končetin.

Ve výše uvedených indikacích může být přípravek Melphalan medac použit v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Melphalan medac smí pacientům předepisovat pouze specialista, který má zkušenosti s léčbou maligních onemocnění. Protože je přípravek Melphalan medac myelosupresivní látka, je během léčby

nutné provádět kontroly krevního obrazu. Pokud to bude nutné, přestaňte přípravek podávat nebo upravte dávkování.

Přípravek Melphalan medac se smí používat pouze pod pečlivým hematologickým dohledem. Pokud dojde k neobvyklému poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů, léčba má být dočasně přerušena (viz část 4.4).

### Dávkování

#### *Parenterální podání*

Přípravek Melphalan medac je určen pouze k intravenóznímu podání a k regionální arteriální perfuzi. Přípravek Melphalan medac v dávkách vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup> se nemá podávat bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

#### *Mnohočetný myelom*

Přípravek Melphalan medac se podává intermitentně, v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky. Do řady léčebných režimů byl přidán také prednison.

Pokud je melfalan použit v monoterapii, je obvyklé intravenózní dávkování melfalanu 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti (16 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla) opakovaně ve vhodných intervalech (např. jednou za 4 týdny) za předpokladu, že během této doby došlo k obnovení periferního krevního obrazu.

Vysokodávkové režimy obvykle využívají jednorázové intravenózní dávky od 100 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla (přibližně 2,5 až 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti), ale po dávkách vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu je nezbytná záchranná transplantace hematopoetických kmenových buněk. Doporučuje se rovněž hydratace a forsírovaná diuréza.

#### *Adenokarcinom ovaria*

Při intravenózním podání v monoterapii se často používá dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti (přibližně 40 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu) v intervalech jednou za 4 týdny.

Při použití v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky se používají intravenózní dávky od 0,3 do 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti (12 až 16 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu) v intervalech od 4 do 6 týdnů.

#### *Pokročilý neuroblastom*

Dávky od 100 do 240 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu (někdy rozdělené rovnoměrně do 3 po sobě jdoucích dnů) společně se záchrannou transplantací hematopoetických kmenových buněk se používají buď v monoterapii, nebo v kombinaci s radioterapií a/nebo jinými cytotoxickými přípravky.

#### *Maligní melanom*

Hypertermická regionální perfuze melfalanem se používá jako adjuvantní léčba k chirurgické terapii maligního melanomu v časném stadiu a jako paliativní léčba pokročilé, ale lokalizované formy tohoto onemocnění. Podrobné informace o technice perfuze a použitím dávkování je nutné vyhledat v odborné literatuře. Obvyklé rozmezí dávkování u perfuze horních končetin je 0,6-1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a u perfuze dolních končetin 0,8-1,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### *Sarkom měkkých tkání*

Hypertermická regionální perfuze melfalanem se používá v léčbě všech stadií lokalizovaného sarkomu měkkých tkání, obvykle v kombinaci s chirurgickou léčbou. Obvyklé rozmezí dávek u perfuze horních končetin je 0,6-1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a u perfuze dolních končetin 1-1,4 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### *Pediatrická populace*

Melfalan je v konvenčním dávkování u dětí indikován pouze zřídka a nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Vysoká dávka injekčního melfalanu ve spojení se záchrannou transplantací

hematopoetických kmenových buněk byla použita u neuroblastomu v dětském věku a lze použít dávkování doporučené na základě plochy tělesného povrchu, jako u dospělých.

#### *Starší pacienti*

Ačkoliv je melfalan často u starších pacientů používán v konvenčním dávkování, nejsou k dispozici žádné specifické informace vztahující se k jeho podávání v této podskupině pacientů.

Zkušenosti s použitím vysokých dávek melfalanu jsou u starších pacientů omezené. Před použitím vysokých dávek přípravku Melphalan medac u starších pacientů je proto nutné věnovat pozornost zajištění dostatečného výkonnostního stavu a orgánových funkcí.

#### *Porucha funkce ledvin*

Clearance melfalanu, i když je variabilní, může být u poruchy funkce ledvin snížena.

V současné době dostupné farmakokinetické údaje neodůvodňují absolutní doporučení pro snížení dávky při podávání tablet melfalanu pacientům s poruchou funkce ledvin, ale může být rozumné použít snížené dávkování v úvodu léčby, dokud se nezjistí, že pacient léčbu toleruje.

Když je přípravek Melphalan medac použit v konvenční intravenózní dávce (16 až 40 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu), doporučuje se, aby byla počáteční dávka snížena o 50 % a aby bylo následné dávkování určeno podle stupně hematologické suprese.

U vysokých intravenózních dávek melfalanu (100 až 240 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu) závisí potřeba snížení dávky na stupni poruchy funkce ledvin, na tom, zda bude prováděna reinfuze hematopoetických kmenových buněk, a na terapeutických požadavcích. Přípravek Melphalan medac v dávkách vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup> se nemá podávat bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Jako vodítko lze uvést, že při léčbě vysokými dávkami melfalanu bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 50 ml/min) bývá obvyklé snížení dávky o 50 %.

Melfalan ve vysokých dávkách (vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup>) bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk se nemá u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin podávat.

Melfalan ve vysokých dávkách se záchrannou transplantací hematopoetických kmenových buněk byl úspěšně použit i u dialyzovaných pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin. Podrobné informace je nutné vyhledat v příslušné literatuře.

#### *Tromboembolické příhody*

Melfalan v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem je spojen se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (převážně hluboké žilní trombózy a plicní embolie).

Tromboprolaxe má být podávána alespoň prvních 5 měsíců léčby, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy. Rozhodnutí o provedení profylaktických antitrombotických opatření je nutno učinit po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u příslušného pacienta (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud u pacienta dojde k jakýmkoli tromboembolickým příhodám, léčba musí být přerušena a musí být zahájena standardní antikoagulační léčba. Jakmile bude pacient na antikoagulační léčbě stabilizován a všechny komplikace tromboembolické příhody vyléčeny, může být znovu zahájena léčba melfalanem v kombinaci s lenalidomidem a prednisonem nebo s thalidomidem a prednisonem nebo dexamethasonem v původní dávce, podle zhodnocení poměru přínosu a rizik. V průběhu léčby melfalanem má pacient pokračovat v antikoagulační léčbě.

## Způsob podání

Doporučuje se, aby byl přípravek Melphalan medac při intravenózním podání injikován pomalu do rychle proudícího infuzního roztoku přes injekční port dezinfikovaný tamponem.

Pokud není přímá injekce do rychle proudící infuze vhodná, lze přípravek Melphalan medac podat naředěný v infuzním vaku.

Přípravek Melphalan medac není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu a doporučuje se, aby byla používána pouze intravenózní infuze chloridu sodného 0,9% (w/v).

Návod k ředění před podáním je uveden v bodě 6.6.

Když je dále naředěný v infuzním roztoku, má přípravek Melphalan medac sníženou stabilitu a rychlost degradace se rychle zvyšuje s nárůstem teploty. Pokud je přípravek Melphalan medac podáván v infuzi při pokojové teplotě přibližně 25 °C, nemá celková doba od přípravy injekčního roztoku až do dokončení podání infuze přesáhnout 1,5 hodiny.

Pokud se v rekonstituovaném nebo naředěném roztoku objeví jakýkoli zákal nebo krystalizace, přípravek musí být zlikvidován.

Je nutné dbát na to, aby se zabránilo případné extravazaci přípravku Melphalan medac, a v případech špatného periferního žilního přístupu se má zvážit použití centrálního žilního katétru.

Když se přípravek Melphalan medac podává ve vysokých dávkách s autologní transplantací kostní dřeně nebo bez ní, doporučuje se podání centrálním žilním katétre.

Podrobné informace o metodice regionální arteriální perfuze je nutno vyhledat v literatuře.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Laktace (viz bod 4.6)
- Těžká myelosuprese (leukocyty  $<2\ 000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $<50\ 000/\text{mm}^3$ ).

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

Přípravek Melphalan medac je cytotoxický přípravek, který patří do obecné třídy alkylačních látek. Předepisovat jej mají pouze lékaři se zkušenostmi v léčbě maligních onemocnění takovými látkami.

Jako u každé vysokodávkové chemoterapie jsou nutná preventivní opatření k zabránění syndromu nádorového rozpadu.

Imunizace živou vakcínou může u imunokompromitovaných pacientů způsobit infekci. Proto se imunizace živými vakcínami nedoporučuje.

Protože má melfalan myelosupresivní účinky, jsou během léčby nutné časté kontroly krevního obrazu, a v případě potřeby je třeba podání dávky odložit nebo upravit její velikost.

Roztok přípravku Melphalan medac může v případě extravazace způsobit lokální poškození tkání, a proto nemá být podáván injekčně přímo do periferní žíly. Doporučuje se, aby byl roztok přípravku Melphalan

medac injikován pomalu do rychle proudící intravenózní infuze přes injekční port dezinfikovaný tamponem, nebo do centrálního žilního katétru.

Vzhledem k souvisejícím rizikům a potřebné úrovni podpůrné péče má být podávání melfalanu ve vysokých dávkách omezeno na specializovaná centra disponující náležitým vybavením a má být prováděno pouze zkušenými lékaři.

U pacientů, kterým se podává vysoká dávka melfalanu, se má zvážit profylaktická aplikace antibiotik a podle potřeby podání krevních derivátů.

Před použitím vysokých dávek melfalanu je nutné zajistit dostatečný výkonnostní stav a orgánové funkce. Melfalan v dávkách vyšších než 140 mg/m<sup>2</sup> se nemá podávat bez záchranné transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Jako u každé cytotoxické chemoterapie je nutné používání vhodných opatření k zabránění početí, pokud je kterýkoli z partnerů léčen přípravkem Melphalan medac.

#### Bezpečná manipulace s přípravkem Melphalan medac

Při manipulaci s přípravky obsahujícími melfalan je nutné dodržovat pokyny k manipulaci s cytotoxickými látkami.

#### Monitorování

Protože je melfalan účinná myelosupresivní látka, je nutné věnovat velkou pozornost monitorování krevního obrazu, aby se zabránilo možnosti nadměrné myelosuprese a riziku ireverzibilní aplazie kostní dřeně. Hodnoty krevního obrazu se mohou po ukončení léčby dále snižovat, a proto je při prvních známkách abnormálně vysokého poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů nutné léčbu dočasně přerušit. Přípravek Melphalan medac se má vzhledem ke zvýšené toxicitě pro kostní dřeň používat opatrně u pacientů, kteří byli v nedávné době léčeni radioterapií nebo chemoterapií.

#### Porucha funkce ledvin

Clearance melfalanu může být snížena u pacientů s poruchou funkce ledvin, u kterých může být také přítomná uremická suprese kostní dřeně. Může být proto nezbytné snížení dávky (viz bod 4.2). Zvýšené hodnoty urey v krvi viz bod 4.8.

#### Mutagenita

Melfalan je u zvířat mutagenní a u pacientů léčených tímto přípravkem byly pozorovány chromozomové aberace.

#### Kancerogenita

U melfalanu bylo stejně jako u ostatních alkylačních látek hlášeno, že způsobuje leukemii. Po léčbě melfalanem u nemocí, jako jsou amyloid, maligní melanom, mnohočetný myelom, makroglobulinemie, syndrom chladových aglutininů a karcinom ovaria byly hlášeny případy akutní leukemie.

Porovnáním souboru pacientek s karcinomem ovaria léčených alkylačními látkami se souborem pacientek, které tuto léčbu nedostávaly, bylo zjištěno, že použití alkylačních látek včetně melfalanu významně zvýšilo incidenci akutní leukemie.

Při zvažování použití melfalanu musí být riziko vzniku leukemie vyváženo potenciálním terapeutickým přínosem.

#### Účinky na fertilitu

Melfalan způsobuje u premenopauzálních žen supresi ovariální funkce, což má u významného počtu pacientek za následek amenoreu.

V několika studiích na zvířatech bylo zjištěno, že melfalan může mít nežádoucí účinek na spermatogenezi. Je proto možné, že melfalan může způsobit u pacientů dočasnou nebo trvalou sterilitu.

#### Pomocné látky se známými účinky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,3 mmol (53 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce rozpouštědla. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 % alkoholu (ethanolu), tj. do 0,4 g v jedné injekční lahvičce rozpouštědla, což odpovídá 10 ml piva nebo 4,2 ml vína. Je škodlivý pro alkoholiky. Toto je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,00 ml propylenglykolu v jedné injekční lahvičce rozpouštědla. Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

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

Imunizace živými vakcínami se u imunokompromitovaných pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kyselina nalidixová podávaná souběžně s intravenózním melfalanem ve vysoké dávce způsobila u dětí úmrtí v důsledku hemoragické enterokolitidy.

U pediatrické populace bylo při použití režimu s busulfanem-melfalanem hlášeno, že podání melfalanu za méně než 24 hodin po posledním perorálním podání busulfanu může ovlivnit vývoj toxicity.

U pacientů po transplantaci kostní dřeně, kteří dostávali intravenózní melfalan ve vysoké dávce a kteří byli poté léčeni cyklosporinem k prevenci reakce štěpu proti hostiteli, byla popsána porucha funkce ledvin.

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

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

Muži i ženy léčení melfalanem, stejně jako všemi cytotoxickými přípravky, mají používat účinné a spolehlivé antikoncepční metody až do uplynutí tří měsíců po ukončení léčby.

##### Těhotenství

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

Během těhotenství je nutné vyhnout se podání melfalanu vždy, kdy je to možné, zejména během prvního trimestru. V každém jednotlivém případě musí být potenciální riziko pro plod vyváжено předpokládaným přínosem pro matku.

##### Kojení

Není známo, zda se melfalan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Matky léčené melfalanem nemají kojít.

#### Fertilita

Melfalan způsobuje u premenopauzálních žen supresi ovariální funkce, což má u velkého počtu pacientek za následek amenoreu.

V několika studiích na zvířatech bylo zjištěno, že melfalan může mít nežádoucí účinek na spermatogenezi (viz bod 5.3). Je proto možné, že melfalan může způsobit u pacientů dočasnou nebo trvalou sterilitu.

Doporučuje se, aby muži léčení melfalanem nepočali dítě během léčby a do 6 měsíců poté a aby si vzhledem k možnosti ireverzibilní sterility jako důsledku léčby melfalanem vyžádali před zahájením léčby konzultaci o konzervaci spermatu.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinku léčby melfalanem na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na základě farmakologického profilu se takový účinek neočekává. Při konzultaci s pacienty léčenými kvůli malignímu onemocnění se doporučuje zvážit jejich celkový zdravotní stav.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

V současnosti nejsou k dispozici moderní klinické informace pro tento léčivý přípravek, které by umožňovaly stanovení četnosti nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na indikaci a podávané dávce a také v závislosti na kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence na základě následující klasifikace: Velmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , vzácné  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ , velmi vzácné  $< 1/10\ 000$ .

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: deprese kostní dřeně, která vede k leukopenii, trombocytopenii a anemii

Vzácné: hemolytická anemie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: alergické reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně)

Alergické reakce na melfalan, jako jsou kopřivka, edém, exantémy a anafylaktický šok, byly hlášeny méně často po úvodním a následném podání, zejména po intravenózním podání. V souvislosti s těmito nežádoucími účinky byla také vzácně hlášena srdeční zástava.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální pneumonitida a plicní fibróza (včetně fatálních případů)

#### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem; stomatitida při vysoké dávce

Vzácné: stomatitida při konvenční dávce

Výskyt průjmu, zvracení a stomatitidy představuje toxicitu limitující dávku u pacientů, kterým se podávají vysoké intravenózní dávky melfalanu v kombinaci s autologní transplantací kostní dřeně. Zdá se, že předlčení cyklofosfamidem snižuje závažnost gastrointestinálních poruch vyvolaných vysokými dávkami melfalanu; podrobné informace je nutné vyhledat v literatuře.

### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: jaterní poruchy v rozsahu od abnormálních hodnot jaterních testů až ke klinickým projevům, jako jsou hepatitida a žloutenka; venookluzivní onemocnění po vysokých dávkách

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: alopecie při vysoké dávce

Časté: alopecie při konvenční dávce

Vzácné: makulopapulózní exantém a pruritus (viz Poruchy imunitního systému)

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Injekce, po izolované perfuzi končetiny:

Velmi časté: svalová atrofie, svalová fibróza, myalgie, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

Časté: kompartment syndrom

Není známo: svalová nekróza, rhabdomyolýza

### Poruchy ledvin a močových cest

Časté: přechodné významné zvýšení urey v krvi bylo pozorováno v časných stadiích léčby melfalanem u pacientů s myelomem s poruchou funkce ledvin.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: subjektivní a přechodný pocit horka a/nebo parestzie

### 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 nežádoucí účinky 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**

Nejpravděpodobnějšími známkami akutního perorálního předávkování jsou gastrointestinální účinky včetně nauzey, zvracení a průjmu. Bezprostřední účinky akutního intravenózního předávkování jsou nauzea a zvracení. Může také dojít k poškození gastrointestinální sliznice; po předávkování byl hlášen průjem, někdy hemoragický. Hlavním toxickým účinkem je suprese kostní dřeně, která vede k leukopenii, trombocytopenii a anemii.

V případě potřeby je nutno zahájit obecná podpůrná opatření společně s vhodnými transfuzemi krve a trombocytů, a je nutné zvážit hospitalizaci, aplikaci antibiotik a podání hemopoetických růstových faktorů.

Neexistuje specifické antidotum. Krevní obraz je nutné pečlivě sledovat alespoň čtyři týdny po předávkování, dokud se neprokáže zotavení.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, alkylační látky, analoga dusíkatého yperitu, ATC kód: L01AA03.

Melfalan je bifunkční alkylační látka. Tvorba karboniových meziproductů z každé ze dvou bis-2-chlorethylových skupin umožňuje alkylaci prostřednictvím kovalentní vazby s dusíkem guaninu DNA v poloze 7, se vznikem příčné vazby mezi dvěma řetězci DNA; dochází tedy k zábraně replikace buňky.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Absorpce perorálně užívaného melfalanu je velmi variabilní, což se týká jak doby do prvního výskytu léčiva v plazmě, tak vrcholové plazmatické koncentrace.

Ve studiích hodnotících absolutní biologickou dostupnost melfalanu se průměrná absolutní biologická dostupnost pohybovala v rozmezí 56 až 85 %. Lze použít intravenózní podání, čímž se lze vyhnout variabilitě absorpce spojené s myeloablativní léčbou.

#### Distribuce

Melfalan se středně váže na plazmatické proteiny s hlášeným procentuálním podílem vázané látky v rozmezí od 69 % do 78 %. Je prokázáno, že při plazmatických koncentracích obvykle dosahovaných při léčbě standardními dávkami je vazba na proteiny lineární, ale při koncentracích dosahovaných při léčbě vysokými dávkami může být míra vazby závislá na koncentraci. Sérový albumin je hlavní vazebný protein, který odpovídá přibližně za 55 až 60 % vazby, a 20 % se váže na  $\alpha$ 1-kyselý glykoprotein. Ve studiích vazby melfalanu byla dále zjištěna přítomnost ireverzibilní komponenty připisované alkylační reakci s plazmatickými proteiny.

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

U 28 pacientů s různými malignitami, kterým byly podány dávky od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu v infuzi trávající 2 až 20 minut, byly průměrné distribuční objemy v ustáleném stavu 40,2 ± 18,3 litru a v centrálním kompartmentu 18,2 ± 11,7 litru.

Melfalan vykazuje omezený průnik hematoencefalickou bariérou. Několik zkoušejících odebralo vzorky mozkomíšního moku a nenašlo žádné měřitelné množství přípravku. Ve studii s jednou vysokou dávkou u dětí byly zjištěny nízké koncentrace (přibližně 10 % koncentrace v plazmě).

#### Biotransformace

Údaje testů *in vivo* i *in vitro* ukazují, že rozhodujícím faktorem poločas u člověka je spíše spontánní degradace než enzymatický metabolismus.

#### Eliminace

U 13 pacientů, kterým byl melfalan podáván perorálně v dávce 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, byl průměrný terminální poločas eliminace z plazmy 90 ± 57 min., přičemž 11 % léčivého přípravku bylo zjištěno v průběhu 24 hodin v moči.

U 8 pacientů, kterým byla podána jednorázová bolusová dávka 0,5 až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti, byl hlášen složený iniciální a terminální poločas  $7,7 \pm 3,3$  min, resp.  $108 \pm 20,8$  min. Po injekci melfalanu byly v plazmě pacientů zjištěny monohydroxymelfalan a dihydroxymelfalan, které dosáhly vrcholových hodnot přibližně za 60 min, resp. za 105 min. Podobný poločas,  $126 \pm 6$  min, byl zjištěn po přidání melfalanu do séra pacienta *in vitro* (37 °C), což ukazuje, že rozhodujícím faktorem poločasu u člověka může být spíše spontánní degradace než enzymatický metabolismus.

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

U 15 dětí a 11 dospělých, kterým byl podáván intravenózně melfalan ve vysokých dávkách (140 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu) s forsírovanou diurézou, byl zjištěn průměrný distribuční poločas  $6,5 \pm 3,6$  min a terminální poločas  $41,4 \pm 16,5$  min. Průměrný iniciální poločas  $8,8 \pm 6,6$  min a průměrný terminální poločas  $73,1 \pm 45,9$  min byly zjištěny u 28 pacientů s různými malignitami, kterým byly podány dávky od 70 do 200 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu v infuzi trvající 2 až 20 minut. Průměrná clearance byla  $564,6 \pm 159,1$  ml/min.

Po hypertermické (39 °C) perfuzi dolní končetiny s dávkou 1,75 mg/kg tělesné hmotnosti byl u 11 pacientů s pokročilým maligním melanomem zjištěn iniciální poločas  $3,6 \pm 1,5$  min a terminální poločas  $46,5 \pm 17,2$  min. Byla zjištěna průměrná clearance  $55,0 \pm 9,4$  ml/min.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Clearance melfalanu může být u poruchy funkce ledvin snížena (viz body 4.2 a 4.4).

##### *Starší pacienti*

Nebyla zjištěna žádná korelace mezi věkem pacienta a clearance melfalanu ani 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 jedné intraperitoneální injekce melfalanu v dávce 0,48násobku maximální doporučené humánní dávky (MRHD, maximum recommended human dose) prokázaly embryoletní a teratogenní účinek. Kongenitální anomálie zahrnovaly anomálie mozku (nedostatečný vývoj, deformaci, meningokélu a encefalokélu), očí (anoftalmii a mikroftalmii), hypoplazii dolní čelisti a ocasu a hepatokélu. Po expozici minimální dávce 0,48násobku MRHD v 6. dnu a 0,81násobku v 9. dnu došlo k vysokým ztrátám plodů a byly pozorovány abnormality plodů. Jednorázová dávka 2,42násobku MRHD ve 12. a 14. dnu měla za následek embryoletnitu (30 %), ale nikoli fetální abnormality (viz bod 4.6).

#### Studie fertility

U myši vykazoval melfalan podaný intraperitoneálně v dávce 7,5 mg/kg účinky na reprodukci připisované cytotoxicitě ve specifických stádiích samčích zárodečných buněk a způsobil dominantní letální mutace a dědičné translokace u postmeiotických zárodečných buněk, zejména u spermatid ve střední až pozdní fázi.

Samicím byl podáván melfalan v klinicky významných expozičních úrovních a pak byly umístěny do klece s neléčeným samcem po většinu jejich reprodukčního období. Došlo k výraznému snížení četnosti vrhu v prvním období po léčbě s následným téměř úplným zotavením. Potom došlo k postupnému poklesu četnosti vrhů. K tomu došlo současně se snížením podílu plodných samic, což je zjištění související se způsobeným snížením počtu malých folikulů (viz bod 4.6).

#### Genotoxicita

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

U myši zvýšilo intraperitoneální podání melfalanu v dávkách 0,10-3,25násobku MRHD četnost dominantních letálních mutací, chromozomálních aberací, sesterské chromatidové výměny, mikronukleů a zlomů řetězců DNA.

Zjištěné mutace byly způsobeny hlavně velkými delecemi v postspermatogoniálních buňkách, zatímco jiné typy mutagenních mechanismů převládaly ve spermatogoniálních buňkách.

Tyto údaje získané *in vivo* jsou podporovány studiemi *in vitro*, které ukazují, že působení melfalanu (v koncentracích v rozsahu od 0,1 do 25  $\mu$ M) na buněčné kultury také vyvolalo poškození DNA.

Kromě toho vyvolalo aneuploidii a pohlavně vázané recesivní letální mutace u drosofilky (octomilky) a mutace u bakterií. Amesův test byl pozitivní u všech kmenů v koncentracích 200  $\mu$ g na misku a vyšších. Mutagenní aktivita melfalanu byla zvýšena 3násobně v přítomnosti přípravků metabolizovaných jaterní frakcí S9, což se neočekávalo, protože se u melfalanu nepředpokládá, že by ke vzniku cytotoxického účinku byla potřebná jaterní aktivace.

#### Kancerogenita

Melfalan je přímo působící alkylační látka, která je kancerogenní genotoxickým mechanismem, což je dostatečně potvrzeno ve studiích na zvířatech.

Po intraperitoneálním podání melfalanu v dávkách 0,15-1,61násobku MRHD byl hlášen vývoj nádorů u potkanů; u myši byl kancerogenní potenciál zjištěn v dávkách 0,02-1,39násobku MRHD.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Lyofilizovaný prášek

Povidon K-12

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

#### Rozpouštědlo

Natrium-citrát

Propylenglykol

Ethanol

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Melphalan medac není kompatibilní s infuzními roztoky obsahujícími glukózu a doporučuje se, aby byl podáván POUZE v intravenózní infuzi roztoku chloridu sodného 0,9% (w/v).

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Po rekonstituci má být přípravek okamžitě použit. Veškerý nepoužitý zbytek přípravku je nutno zlikvidovat.

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím je omezená; roztok je nutné připravit bezprostředně před použitím. Rekonstituovaný roztok (5 mg/ml) se má přenést do infuzního vaku do 30 minut a naředěný roztok musí být všechn podán do 1,5 hodiny po rekonstituci.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek:

Injekční lahvička z čirého skla třídy I (15 ml) s 20mm šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a 20mm hliníkovým odtrhovacím světle modrým uzávěrem.

Rozpouštědlo:

Injekční lahvička z čirého skla třídy I (15 ml) s 20mm šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a 20mm hliníkovým odtrhovacím tmavě modrým uzávěrem.

Velikost balení: Jedno 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

Opatření

Melfalan JE AKTIVNÍ CYTOTOXICKÁ LÁTKA K POUŽITÍ POD VEDENÍM LÉKAŘŮ SE ZKUŠENOSTMI S PODÁVÁNÍM TAKOVÝCH LÁTEK. Během manipulace a přípravy je nutné postupovat opatrně. Doporučuje se používat rukavice a další ochranný oděv, aby se zabránilo kontaktu s kůží.

#### **Bezpečná manipulace s přípravkem Melphalan medac**

Při zacházení s přípravky obsahujícími melfalan je nutné dodržovat pokyny pro zacházení s cytotoxickými látkami.

#### **Příprava prášku a rozpouštědla Melphalan medac pro injekční/infuzní roztok**

Injekční/infuzní roztok přípravku Melphalan medac se má připravovat při pokojové teplotě (přibližně 25 °C) rekonstitucí lyofilizovaného prášku dodaným rozpouštědlem.

Je důležité, aby lyofilizovaný prášek i dodané rozpouštědlo měly před zahájením rekonstituce pokojovou teplotu. Rekonstituci lze usnadnit zahřátím rozpouštědla v ruce. Do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek je třeba přidat rychle a najednou 10 ml tohoto rozpouštědla a okamžitě důkladně

protřepat (po dobu alespoň 120 sekund), dokud nebude získán čirý bezbarvý až čirý světle hnědý roztok bez viditelných částic. Každá injekční lahvička se musí tímto způsobem rekonstituovat jednotlivě. Výsledný roztok obsahuje ekvivalent 5 mg/ml melfalanu a má pH přibližně 6,5.

Rekonstituovaný roztok má být čirý a prakticky bez viditelných částic.

Roztok přípravku Melphalan medac má omezenou stabilitu a musí být připraven bezprostředně před použitím. Veškerý nepoužitý roztok musí být po jedné hodině zlikvidován podle standardních pokynů pro manipulaci a likvidaci cytotoxických látek.

Pokud je v naředěném infuzním roztoku zjištěn zákal nebo krystalizace, musí být tento roztok zlikvidován.

Rekonstituovaný roztok se nesmí uchovávat v chladu, protože by to způsobilo precipitaci.

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

medac Gesellschaft  
für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Německo  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

44/025/19-C

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

9.10.2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2020