

16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Melphalan ”Macure”,**

**pulver og solvens til injektions- /infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 31137

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Melphalan ”Macure”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med pulver indeholder melphalanhydrochlorid svarende til 50 mg melphalan.

Hvert hætteglas indeholder 10 ml solvens.

Efter rekonstitution indeholder hver ml af den rekonstituerede opløsning 5 mg melphalan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Efter rekonstituering indeholder hvert hætteglas 53,5 mg natrium, 0,4 g ethanol og 6,2 g propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Pulver: Hvidt til lysegult frysetørret pulver

Solvens: Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler

pH i den rekonstituerede opløsning er mellem 6,0 og 7,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Administreret som konventionel intravenøs dosis: Melphalan er indiceret til behandling af myelomatose og fremskreden cancer ovarii.

Administreret som høj intravenøs dosis med eller uden hæmatopoietisk stamcelletrans­plantation: Melphalan er indiceret til behandling af myelomatose og højrisiko neuroblastom.

Administreret med regional arteriel perfusion: Melphalan er indiceret til behandling af lokaliseret malignt melanom i ekstremiteterne og lokaliseret blødvævssarcom i ekstremiteterne.

I ovenstående indikationer kan melphalan anvendes alene eller i kombination med andre cytotoksiske lægemidler.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med melphalan skal forestås af læger med særligt kendskab til kræfthæmmende behandlingsformer.

I betragtning af de involverede risici og niveauet af den påkrævede understøttende pleje (se pkt. 4.4), bør administrationen af højdosis melphalan begrænses til specialiserede afdelinger med passende faciliteter og kun udføres af erfarne klinikere. Eftersom melphalan er myelosuppressivt, er det vigtigt, at blodtallene måles ofte under behandling, og doseringen skal nedsættes eller justeres, hvis det er nødvendigt (se pkt. 4.4).

Patienten skal under intravenøs administration beskyttes mod ekstern kontakt med melphalan-opløsningen til injektion/infusion (se pkt. 4.4).

Tromboemboliske hændelser

Melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason er associeret med en øget risiko for venøs tromboemboli (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli).

Der bør gives tromboseprofylakse minimum de første 5 måneder af behandlingen, især hos patienter med yderligere risikofaktorer for trombose. Beslutningen om at tage antitrombotiske profylaktiske forholdsregler bør træffes efter nøje vurdering af den enkelte patients underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis patienten oplever tromboemboliske hændelser, skal behandlingen seponeres, og der skal iværksættes antikoagulerende standardbehandling. Når patienten er blevet stabiliseret med antikoagulationsbehandlingen, og eventuelle komplikationer som følge af den tromboemboliske hændelse er blevet håndteret, kan melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason genstartes med den oprindelige dosis, afhængigt af en benefit-/risk-vurdering. Patienten bør fortsætte antikoagulationsbehandlingen under behandlingsforløbet med melphalan.

Dosering

Voksne

Intravenøst

Generelle oplysninger

Melphalan er kun til intravenøs anvendelse og regional arteriel perfusion. Melphalan bør ikke gives uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation ved doser på over 140 mg/m2.

Til intravenøs administration anbefales det, at melphalan injiceres langsomt ind i en hurtigtløbende infusionsopløsning via en trevejshane. Hvis det ikke er hensigtsmæssigt med direkte injektion i en hurtigtløbende infusionsopløsning, kan melphalan administreres fortyndet i en infusionspose.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå mulig ekstravasation af melphalan, og i tilfælde af ringe perifer venøs adgang bør der overvejes brug af et centralt venøst kateter.

*Myelomatose*

Konventionel dosis:

Melphalan administreres alene på intermitterende grundlag eller i kombination med andre cytotoksiske lægemidler i doser, som varierer mellem 8 mg/m2 legemsoverflade og 30 mg/m2 legemsoverflade, givet i intervaller på mellem 2 og 6 uger. Prednison har også været inkluderet i en række regimer. Der henvises til litteraturen for præcise oplysninger om behandlingsprotokoller.

Når det anvendes som enkeltstof, er en typisk doseringsplan for intravenøs melphalan på 0,4 mg/kg legemsvægt (16 mg/m2 legemsoverflade) gentaget med passende intervaller (f.eks. én gang hver fjerde uge), forudsat at det perifere blodtal tillader dette.

Højdosis

Højdosis-regimer benytter generelt enkeltstående intravenøse doser på mellem 100 og 200 mg/m2 legemsoverflade (ca. 2,5 til 5,0 mg/kg legemsvægt), men hæmatopoietisk stamcelletransplantation er essentiel efter doser på over 140 mg/m2 legemsoverflade.

Ved nedsat nyrefunktion skal dosis reduceres med 50 %. På grund af den alvorlige myelosuppression, som induceres ved injektion af en høj dosis melphalan, må behandling kun udføres i specialcentre, som har de relevante faciliteter, og den må kun administreres af erfarne behandlere (se pkt. 4.4).

*Fremskredent ovarie adenocarcinom*

Ved intravenøs brug som enkeltstof anvendes der ofte en dosis på 1 mg/kg legemsvægt (ca. 40 mg/m2 legemsoverflade) givet med 4 ugers intervaller.

I kombination med andre cytotoksiske lægemidler er der anvendt intravenøse doser på mellem 0,3 og 0,4 mg/kg legemsvægt (12 til 16 mg/m2 legemsoverflade) i intervaller på 4 til 6 uger.

*Fremskreden neuroblastom*

Der er blevet anvendt doser på mellem 100 og 240 mg/m2 legemsoverflade (nogle gange ligeligt fordelt over 3 på-hinanden-følgende dage) sammen med hæmatopoietisk stamcelletranslantation alene eller i kombination med strålebehandling og/eller andre cytotoksiske lægemidler.

*Malignt melanom*

Der er anvendt hypertermisk regional perfusion med melphalan som adjuvans til kirurgi ved tidlig malignt melanom og som palliativ behandling ved fremskreden, men lokaliseret sygdom. Den videnskabelige litteratur bør konsulteres for yderligere oplysninger om perfusionsteknik og anvendt dosering. Et typisk doseringsniveau til øvre ekstremitets­perfusion er 0,6-1,0 mg/kg legemsvægt, og for nedre ekstremitetsperfusion er det 0,8-1,5 mg/kg legemsvægt.

*Bløddelssarkom*

Der har været anvendt hypertermisk regional perfusion med melphalan til alle stadier af lokaliseret bløddelssarkom, sædvanligvis i kombination med kirurgi. Den videnskabelige litteratur bør konsulteres for yderligere oplysninger om perfusionsteknik og anvendt dosering. Et typisk doseringsniveau til øvre ekstremitetsperfusion er 0,6-1,0 mg/kg legemsvægt, og for nedre ekstremitetsperfusion er det 1-1,4 mg/kg legemsvægt. Melphalan har også været givet sammen med actinomycin D, og der henvises til den videnskabelige litteratur for oplysninger om dosisregimer.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Inden for det normale dosisområde er melphalan kun sjældent indikeret til pædiatriske patienter, og der kan ikke gives absolutte doseringsvejledninger.

Der er blevet anvendt højdosis melphalan, i kombination med hæmatopoietisk stamcelletransplantation, til højrisiko neuroblastom, og der kan anvendes retningslinjer for dosering baseret på legemsoverflade.

Se også afsnittet om propylenglycol i pkt. 4.4.

*Ældre*

Selvom melphalan hyppigt anvendes ved en normal dosis til ældre patienter, findes der ingen specifikke oplysninger vedrørende administration til denne gruppe patienter.

Der er begrænset erfaring med brug af højdosis melphalan til ældre patienter. Der skal derfor sikres tilstrækkelig god almentilstand og organfunktion, inden der anvendes højdosis melphalan til ældre patienter.

*Ældre*

Selvom melphalan hyppigt anvendes ved en normal dosis til ældre patienter, findes der ingen specifikke oplysninger vedrørende administration til denne gruppe patienter.

Der er begrænset erfaring med brug af højdosis melphalan til ældre patienter. Der skal derfor sikres tilstrækkelig god almentilstand og organfunktion, inden der anvendes højdosis melphalan til ældre patienter.

De begrænsede data, der er tilgængelige, understøtter ikke specifikke anbefalinger for dosisjustering til ældre patienter, som får melphalan intravenøst, og de tyder på, at den aktuelle praksis med dosisjustering baseret på den ældre patients almentilstand og graden af myelosuppression, der forekommer under behandlingen, bør fortsættes.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Selvom melphalan-clearance varierer, kan det være reduceret ved nedsat nyrefunktion.

På nuværende tidspunkt berettiger tilgængelige farmakokinetiske data ikke en absolut anbefaling vedrørende dosisnedsættelse, når melphalan administreres til patienter med nedsat nyrefunktion, men det kan være tilrådeligt at anvende en reduceret dosis indledningsvist, indtil der er fastslået tolerance. Når melphalan anvendes ved normal intravenøs dosering (8-40 mg/m2 legemsoverflade), anbefales det at nedsætte initialdosis med 50 % og fastlægge den efterfølgende dosering baseret på graden af hæmatologisk suppression.

Ved høje intravenøse doser af melphalan (100 til 240 mg/m2 legemsoverflade) afhænger behovet for dosisreduktion af graden af nedsat nyrefunktion, hvor vidt de hæmatopoietiske stamceller er givet som transfusion og det terapeutiske behov. Som vejledning er det normalt med en dosisreduktion på 50 % ved behandling med højdosis melphalan uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

Høje doser af melphalan uden hæmatopoietisk stamcelletransplantation anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Selv til dialyseafhængige patienter med nyresvigt i terminalfasen er der med vellykket resultat anvendt højdosis melphalan med hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Den relevante litteratur bør konsulteres for nærmere oplysninger.

Se også afsnittet om propylenglycol i pkt. 4.4.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Se afsnittet om propylenglycol i pkt. 4.4.

Administration

*Injektion/infusion*

For vejledning om rekonstituering, og eventuel fortynding, af lægemidlet før administration se pkt. 6.6.

Efter rekonstituering skal lægemiddelopløsningen være klar, se pkt. 6.6.

Melphalan kan forårsage lokal vævsskade, hvis der forekommer ekstravasation, og det bør derfor ikke administreres med direkte injektion i en perifer vene. Det anbefales, at injiceres langsomt ind i en hurtigtløbende intravenøs infusion via en trevejshane eller via et centralt venøst kateter.

Hvis melphalan injiceres i høj dosis med eller uden transplantation (autolog knoglemarv, allogen eller hæmatopoietisk stamcelle), anbefales administration via et centralt venøst kateter, da der kan forekoimme ekstravasation og efterfølgende lokale vævsskader, hvis der anvendes perifer administration (se pkt. 4.4).

Litteraturen bør konsulteres for detaljeret metodik ved regional arteriel perfusion.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Melphalan er et cytotoksisk lægemiddel, som hører ind under den generelle klasse af alkyleringsmidler.

Melphalan skal administreres efter anvisninger fra en speciallæge i onkologi, som har faciliteter til regelmæssig overvågning af klinisk, biokemisk og hæmatologisk virkning under og efter administration. På grund af risiciene og den nødvendige understøttende behandling må injektion af melphalan i høj dosis kun foretages af erfarne behandlere.

Som med al højdosis kemoterapi bør der træffes forholdsregler for at forebygge tumorlysesyndrom.

Patienter, som har et svækket immunforsvar, kan udvikle en infektion, hvis der anvendes levende vacciner til immunisering. Vaccination med levende vacciner anbefales derfor ikke.

Patientens øjne, hud og slimhinder skal beskyttes mod kontakt med melphalan-opløsningen til injektion/infusion eller rekonstitueret opløsning.

Da melphalan er myelosuppresivt, er det vigtigt at foretage hyppige blodprøvekontroller i løbet af behandlingen, og doseringen skal udsættes eller justeres, om nødvendigt.

Melphalan kan forårsage lokal vævsskade, hvis der forekommer ekstravasation, og det bør derfor ikke administreres med direkte injektion i en perifer vene.

Det bør overvejes, om patienter, der får højdosis melphalan, skal have profylaktisk administration af antiinfektionsmidler og administration af blodprodukter efter behov. Der skal sikres tilstrækkelig god almentilstand og organfunktion, inden der anvendes højdosis melphalan.

Melphalan bør bruges med forsigtighed hos patienter, der for nylig har fået strålebehandling eller kemoterapi, da der kan være risiko for øget knoglemarvstoksicitet.

Som med al cytotoksisk kemoterapi skal mandlige patienter anvende passende svangerskabs­forebyggende forholdsregler i op til tre måneder efter behandlingens afslutning og kvindelige patienter i 6 måneder ved behandling med melphalan. Ved cancer ovarii anbefales ikke-hormonelle svangerskabsforebyggende midler.

*Monitorering*

Knoglemarvsdepression, med leukopeni og trombocytopeni, er den væsentligste bivirkning. Tiden til den maksimale depression varierer, og blodtallene skal overvåges nøje, både under og eter behandlingen, for at undgå risikoen for overdreven myelosuppression og irreversibel knoglemarvsaplasi. Antallet af blodlegemer kan fortsat falde efter seponering af behandlingen, så behandlingen bør midlertidigt seponeres ved første tegn på et unormalt stort fald i leukocytter eller trombocytter.

Incidensen af diarré, opkastning og stomatitis bliver den dosisbegrænsende toksicitetsfaktor hos patienter, der får høje intravenøse doser melphalan i forbindelse med autolog knoglemarvstransplantation. Forbehandling med cyclophosphamid ser ud til at reducere sværhedsgraden af skade i mave-tarm-systemet induceret af højdosis melphalan, og litteraturen bør konsulteres for nærmere oplysninger.

*Tromboemboliske hændelser*

Patienter, der behandles med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason har en øget risiko for dyb venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.8). Risikoen synes at være størst i de første 5 måneder af behandlingen, især hos patienter med yderligere trombotiske risikofaktorer (f.eks. rygning, hypertension, hyperlipidæmi samt tidligere trombose). Disse patienter skal overvåges nøje, og der skal træffes foranstaltninger til minimering af alle risikofaktorer, som kan ændres. Anbefalinger for tromboprofylakse og dosering/antikoagulationsbehandling findes i pkt. 4.2.

Patienter og læger bør rådes til at være opmærksomme på tegnene og symptomerne på tromboemboli. Patienterne skal instrueres i at søge læge, hvis de udvikler symptomer som f.eks. kortåndethed, brystsmerter eller hævelse i arme eller ben. Hvis en patient får en tromboembolisk hændelse, skal behandlingen straks afbrydes, og standardkoagulationsbehandling skal påbegyndes. Når patienten er stabiliseret på antikoagulationsbehandling, og eventuelle komplikationer fra den tromboemboliske hændelse er håndteret, kan behandlingen med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason startes igen med den oprindelige dosis afhængigt af en vurdering af benefit/risk-forholdet. Patienten skal fortsætte på antikoagulationsbehandling under hele behandlingsforløbet.

*Neutropeni og trombocytopeni*

*Ældre*

Der er observeret en øget forekomst af hæmatologiske toksiciteter, hovedsagelig neutropeni og trombocytopeni, hos nydiagnosticerede ældre patienter med multipelt myelom, som har fået behandling med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason. Patienter og læger rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier og epistaxis, især hos patienter, som får behandling med de beskrevne lægemiddelkombinationer (pkt. 4.8).

*Mutagenicitet*

Melphalan er mutagent hos dyr, og der er set kromosomforandringer hos patienter, der behandles med lægemidlet. Det er også påvist, at melphalan er karcinogent hos dyr (pkt. 5.3), og risikoen for en lignende effekt skal overvejes, når den langsigtede håndtering af patienten planlægges.

Suppression af ovariefunktion med resulterende amenorré forekommer hos et signifikant antal præ-klimakterielle patienter. Der er evidens fra visse dyrestudier på, at melphalan kan have en negativ effekt på spermatogenese. Det er derfor muligt, at melphalan kan forårsage midlertidig eller permanent sterilitet hos mandlige patienter.

*Karcinogenicitet*

*Akut myeloid leukæmi (AML) og myelodysplastiske syndromer (MDS)*

Som det også er tilfældet for andre alkylerende stoffer, er det rapporteret, at melphalan er leukæmogent i mennesker, navnlig i ældre patienter, efter langvarig kombinationsbehandling og strålebehandling.

Der er set akut leukæmi efter melphalan-behandling af sygdomme som amyloid, malignt melanom, myeloma, makroglobulinæmi, ’cold agglutinin disease’ og cancer ovarii.

En sammenligning af patienter med cancer ovarii, som enten fik alkylerende midler eller ikke, viste, at brugen af alkylerende midler, herunder melphalan, øgede incidensen af akut leukæmi væsentligt.

Inden opstart af behandlingen skal den leukæmogene risiko opvejes mod den potentielle terapeutiske fordel, når det overvejes at bruge melphalan, især hvis brug af melphalan i kombination med thalidomid eller lenalidomid og prednison overvejes, da der er evidens for, at disse kombinationer kan øge risikoen for en leukæmogen effekt. Før, under og efter behandlingen skal lægerne derfor altid undersøge patienten ved hjælp af de sædvanlige målinger for at sikre tidlig opdagelse af cancer samt eventuelt påbegynde behandling.

*Solide tumorer*

Brug af alkylerende stoffer er knyttet til udvikling af en anden primær malignitet (SPM). Navnlig har melphalan i kombination med lenalidomid og prednison og, i mindre omfang, thalidomid og prednison været knyttet til den øgede risiko for solid SPM hos ældre nydiagnosticerede patienter med multipelt myelom.

Patientkarakteristika (f.eks. alder, etnicitet), primær indikation og behandlingsmodaliteter (f.eks. strålebehandling, transplantation), samt risikofaktorer i miljøet (f.eks. brug af tobak) skal vurderes før administration af melphalan. Risikoen skal afvejes i forhold til den potentielle gavnlige virkning, når anvendelse af melphalan overvejes.

*Prævention*

Eftersom der er øget risiko for venøs tromboemboli hos patienter i behandling med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason, anbefales kombineret oral prævention ikke. Hvis en patient aktuelt anvender kombineret oral prævention, bør hun skifte til en anden effektiv præventionsmetode (f.eks. ovulationshæmmende tabletter, der kun indeholder progesteron, f.eks. desogestrel, barrieremetode osv.). Risikoen for venøs tromboemboli fortsætter i 4‑6 uger efter ophør med kombineret oral prævention.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion skal den første dosis af det intravenøse præparat reduceres med 50 % og derefter fastsættes afhængigt af den hæmatologiske reaktion. Disse patienter skal overvåges nøje for uræmisk marvsuppression. Midlertidig signifikant forhøjelse af urinstof i blodet er set i de tidlige faser af behandlingen hos myelompatienter med nyreskade (se pkt. 4.2 og 4.8).

*5 % ethanol (alkohol)*

Dette lægemiddel indeholder 5 % ethanol (alkohol), dvs. 0,4 g pr. hætteglas.

Skadeligt for personer, der lider af alkoholisme.

Der skal tages hensyn ved behandling af gravide kvinder, børn og højrisikogrupper så som patienter med leversygdomme eller epilepsi.

*Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder propylenglycol, der kan forårsage alkohollignende symptomer.

Medicinsk overvågning er påkrævet, hvis lægemidlet anvendes til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Samtidig administration med ethvert substrat til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde bivirkninger hos børn under 5 år.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 53,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,7 % af WHOs anbefalede maksimale daglige indtag af 2 g natrium til en voksen.

Syv hætteglas afspejler det laveste antal hætteglas, for hvilke tærsklen på 17 mmol (391 mg) natrium nås/overskrides.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vacciner med levende organismer

Vaccination med levende virus anbefales ikke til immunsupprimerede patienter (se pkt. 4.4).

Nalidixinsyre

Nalidixinsyre sammen med en højdosis melphalan har forårsaget dødsfald blandt børn på grund af hæmoragisk enterocolitis. Kombineret behandling af melphalan med nalidixinsyre bør undgås.

Busulfan

I den pædiatriske population er det i forbindelse med busulfan-melphalan-regimet indrapporteret, at administration af melphalan mindre end 24 timer efter den sidste administration af oral busulfan kan have indflydelse på udviklingen af toksiciteter.

Ciclosporin

Der er indberettet nedsat nyrefunktion hos knoglemarvstransplanterede patienter, som er behandlet med intravenøs melphalan og som derefter fik ciclosporin for at forhindre graft-versus-host-sygdom (GVHD).

Ethanol: Se afsnittet om propylenglycol i ovenstående pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Antikonception til mænd og kvinder i den fertile alder

Som ved al cytotoksisk kemoterapi skal patienter af begge køn, der behandles med melphalan, anvende effektiv og pålidelig antikonception i indtil tre måneder for mandlige patienter og 6 måneder for kvindelige patienter efter behandlingens afslutning. Brug af hormonel antikonception bør undgås ved cancer ovarii.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra brug af melphalan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ikke kendt, men i betragtning af melphalans mutagene egenskaber og strukturelle lighed med kendte teratogene stoffer, er der risiko for, at melphalan kan forårsage fødselsdefekter. Melphalan bør ikke anvendes under graviditet, især i det første trimester, medmindre lægen anser det for at være absolut nødvendigt. I hvert enkelt tilfælde skal den potentielle risiko for fosteret vejes op imod den forventede fordel for moderen.

Amning

Det er ukendt, om melphalan eller dets metabolitter udskilles i modermælk. På grund af dets mutagene egenskaber er melphalan kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Melphalan undertrykker ovariefunktionen hos præmenopausale kvinder og fører til amenoré hos et signifikant antal præklimakterielle patienter.

Data fra dyreforsøg tyder på, at melphalan kan hæmme spermatogenesen (se pkt. 5.3). Der er derfor risiko for, at melphalan kan forårsage forbigående eller varig sterilitet hos mandlige patienter.

Det anbefales, at mænd, som modtager behandling med melphalan, ikke bliver far til et barn i løbet af behandlingen og op til 3 måneder derefter, og at de får en konsultation om opbevaring af sæd før behandlingen på grund af risikoen for irreversibel infertilitet som følge af behandlingen med melphalan.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ingen data vedrørende melphalans påvirkning af arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Baseret på den farmakologiske profil forventes der ikke en sådan virkning. Ved rådgivning af patienter, der behandles for maligne sygdom, bør deres generelle sundhedstilstand overvejes.

**4.8 Bivirkninger**

Der ingen moderne klinisk dokumentation for dette lægemiddel, der kan bruges som understøttelse til bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger. Bivirkninger kan variere i deres forekomst afhængigt af indikation og modtaget dosis, - også når det gives i kombination med andre terapeutiske midler.

Følgende konventionelle klassifikation er anvendt: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **MedDRA systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Ikke kendt | Sekundær akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (se pkt. 4.4) |
| Blod- og lymfesystem | Meget almindelig | Myelosuppression, som kan føre til leukopeni, trombocytopeni, neutropeni1 og anæmi |
| Sjælden | Hæmolytisk anæmi |
| Immunsystemet | Sjælden | Overfølsomhed2 (se Hud og subkutant væv) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Interstitiel lungesygdom og pulmonal fibrose (inklusiv forløb med fatal udgang) |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Ved høj dosis: kvalme, opkastning og diarré; stomatit |
| Sjælden | Stomatit ved sædvanlig dosis |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Leversygdomme spændende fra unormale leverfunktionsprøver til kliniske manifestationer som hepatit og icterus. Veno-okklusiv sygdom efter højdosisbehandling |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Alopeci ved høj dosis |
| Almindelig | Alopeci ved sædvanlig dosis |
| Sjælden | Makulopapulært udslæt og pruritus (se Immunsystemet) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv3 | Meget almindelig | Muskelatrofi, muskelfibrose, myalgi, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet |
| Almindelig | Kompartmentsyndrom |
| Ikke kendt | Muskelnekrose, rabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Øget urinstof i blodet4  |
| Ikke almindelig | Akut nyreskade |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke kendt | Azoospermi og amenoré  |
| Vaskulære sygdomme4 | Ikke kendt | Dyb venetrombose og lungeemboli  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Subjektiv og forbigående fornemmelse af varme og/eller prikken  |

1Der er observeret en øget forekomst af hæmatologiske toksiciteter, hovedsagelig neutropeni og trombocytopeni, hos nydiagnosticerede ældre patienter med multipelt myelom, som fik behandling med melphalan i kombination med lenalidomid og prednison eller thalidomid og prednison eller dexamethason (se pkt. 4.4)

2 Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner med hyppigheden ’ikke almindelig’ over for melphalan såsom urticaria, ødem, hududslæt og anafylaktisk shock efter initial eller efterfølgende dosering, især efter intravenøs administration. Der er også indberettet hjertestop med hyppigheden ’sjælden’ i forbindelse med sådanne hændelser.

3 Kun ved melphalaninfusion efter administration af lokal perfusion i lemmerne

4 Der er det midlertidig signifikant forhøjelse af urinstof i blodet i de tidlige stadier af melphalanbehandling hos myelompatienter med nyreskade

5 De klinisk vigtige bivirkninger, der er forbundet med brugen af melphalan i kombination med thalidomid og prednison eller dexamethason og i mindre grad melphalan med lenalidomid og prednison, omfatter: dyb venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Mave-tarm-symptomer i form af kvalme, opkastning og diarré er de hyppigste tegn på akut oral overdosering. De umiddelbare symptomer på akut intravenøs overdosis er kvalme og opkastning. Der er også indberettet skader på mave-tarm-slimhinden og diarré, nogle gange hæmoragisk, efter overdosis. Den væsentligste toksiske påvirkning er dog myelosuppression, som kan føre til leukopeni, trombocytopeni og anæmi.

Behandling

Symptomatisk behandling, eventuelt sammen med transfusion af blod og blodplader. Indlæggelse bør overvejes samt brug af hæmatologisk vækstfaktor og stoffer mod infektioner.

Der findes ingen specifik antidot. Blodbilledet bør følges i mindst 4 uger efter overdoseringen, til der er tegn på bedring.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende stoffer, antineoplastiske stoffer. Alkyleringsmidler. Kvælstofsennepsgas-analoger, ATC-kode: L 01 AA 03.

Virkningsmekanisme

Melphalan er et dobbeltvirkende alkylerende stof med visse immunsupprimerende egenskaber. Ved hver af de to bis-2-chlorethyl-grupper dannes carbonium-intermediater, som muliggør alkylering gennem kovalent binding med guanins 7-nitrogen i DNA. Derved krydsbindes to DNA-strenge og cellereplikation forhindres.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorption af oral melphalan er meget varierende, både med hensyn til tiden for produktet at nå over i plasma og peak-plasmakoncentrationen.

I undersøgelser af melphalans absolutte biotilgængelighed var den absolutte biotilgængelighed 56-85 %.

Intravenøs administration kan anvendes for at undgå variationer i absorptionen forbundet med myeloablativ behandling.

Fordeling

Melphalan er moderat bundet til plasmaproteiner med rapporteret procentbinding i området fra 69 % til 78 %. Der er tegn på, at proteinbindingen er lineær i det område af plasmakoncentrationer, der normalt opnås ved standarddosisbehandling, men at bindingen kan blive koncentrationsafhængig ved de koncentrationer, der er observeret ved højdosisbehandling. Serumalbumin er det vigtigste bindingsprotein, der udgør ca. 55 til 60 % bindingen, og 20 % er bundet til α1-syre glykoprotein. Derudover har forsøg med melphalanbinding afsløret eksistensen af en irreversibel komponent, som kan tilskrives alkyleringsreaktionen med plasmaproteiner.

Efter indgivelse af en to minutters infusion af doser fra 5 til 23 mg/m2 legemsoverflade (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg legemsvægt) til 10 patienter med cancer ovarii eller myeloma, var gennemsnitligt fordelingsvolumen ved steady state og centrale kompartments på henholdsvis 29,1 ± 13,6 liter og 12,2 ± 6,5 liter.

Hos 28 patienter med forskellige maligniteter, der fik doser på mellem 70 og 200 mg/m2 legemsoverflade som en 2 til 20 min. infusion, var gennemsnitligt distributionsvolumen ved steady state og centrale kompartments på henholdsvis 40,2 ± 18,3 liter og 18,2 ± 11,7 liter.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion af underbenet med 1,75 mg/kg legemsvægt blev der registreret gennemsnitligt fordelingsvolumen ved steady state og centrale fordelingsrum på henholdsvis 2,87 ± 0,8 liter og 1,01 ± 0,28 liter hos 11 patienter med fremskredent malignt melanom.

Melphalan viser begrænset penetration af blodbarrieren. Flere investigatorer har taget prøver af rygmarvsvæske og ikke fundet målbart lægemiddel. Lave koncentrationer (~10 % af det i plasma) blev observeret i et enkelt forsøg med højdoser til pædiatriske patienter.

Biotransformation

In vivo- og in vitro-data tyder på, at spontan spaltning frem for enzymatisk metabolisme er den vigtigste determinant for lægemidlets halveringstid hos mennesker.

Metabolitterne monohydroxy-melphalan og dihydroxy-melphalan er blevet påvist i plasma, med kulmination efter henholdsvis 60 minutter og 105 minutter.

Elimination

Hos 13 patienter, der fik oral melphalan ved 0,6 mg/kg kropsvægt, var middel terminal elimineringshalveringstid i plasma 90 +/- 57 min og 11 % af lægemidlet blev genfundet i urinen over 24 timer.

Hos 8 patienter, der fik en enkelt bolusdosis på 0,5 til 0,6 mg/kg legemsvægt, blev de samlede initiale og terminale halveringstider indberettet til at være henholdsvis 7,7 ± 3,3 min og 108 ± 20,8 min. Efter indgivelse af en to minutters infusion af doser fra 5 til 23 mg/m2 legemsoverflade (ca. 0,1 til 0,6 mg/kg legemsvægt) til 10 patienter med cancer ovarii eller myeloma, var de samlede initiale og terminale halveringstider henholdsvis 8,1 ± 6,6 min og 76,9 ± 40,7 min. Der blev registreret en gennemsnitlig clearance på 342,7 ± 96,8 ml/min.

Hos 15 børn og 11 voksne, der blev givet intravenøs melphalan (140 mg/m2 legemsoverflade) med tvungen diurese, var de gennemsnitlige initiale og terminale halveringstider henholdsvis 6,5 ± 3,6 min og 41,4 ± 16,5 min. Der blev registreret gennemsnitlige initiale og terminale halveringstider på henholdsvis 8,8 ± 6,6 min og 73,1 ± 45,9 min hos 28 patienter med forskellige maligniteter, som fik doser på mellem 70 og 200 mg/m2 legemsoverflade som en 2 til 20 min infusion. Den gennemsnitlige clearance var 581,5 ± 182,9 ml/min.

Efter hypertermisk (39 °C) perfusion af underbenet med 1,75 mg/kg legemsvægt blev der registreret gennemsnitlige initiale og terminale halveringstider på henholdsvis 3,6 ± 1,5 min og 46,5 ± 17,2 min hos 11 patienter med fremskreden malignt melanom. Der blev registreret en gennemsnitlig clearance på 55,0 ± 9,4 ml/min.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

Melphalan-clearance kan være reduceret ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ældre

Der er ikke påvist nogen korrelation mellem alder og melphalan-clearance eller med melphalan terminal elimineringshalveringstid (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagenicitet

Melphalan er mutagent i dyr.

Reproduktionstoksicitet

## **Reproduktionsstudier med rotter med én intraperitoneal injektion af melphalan med en dosis på 0,48 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) viste effekter, som var dødelige for fostre, samt teratogene effekter. Medfødte anormaliteter omfattede hjernen (underudvikling, deformation, meningocele og encefalocele), øjet (anoftalmi og mikrofthalmos), reduktion af mandibel og hale samt hepatocele. Der forekom en høj grad af fostertab, og fosteranormaliteter blev observeret efter eksponering med en minimumdosis på 0,48 gange MRHD og 0,81 gange MRHD på dag 6 og henholdsivs dag 9 og 13. Én dosis på 2,42 gange MRHD på dag 12 til 14 resulterede i fosterdød (30 %), men ikke i fosteranormaliteter (se pkt. 4.6).**

Fertilitetsstudier

## Hos mus viste melphalan ved klinisk relevante eksponeringsniveauer reproduktionseffekter, som kunne tilskrives cytotoksicitet i specifikke kimcellestadier hos hanner, og det inducerede dominante dødelige mutationer og arvelige translokationer i post-meiotiske kimceller, navnlig i spermatider i mellemfase til sen fase.

Hunnerne fik melphalan ved klinisk relevante eksponeringsniveauer og gik derefter sammen med en ubehandlet han i størstedelen af deres reproduktionslevetid. Der forekom en udtalt reduktion i kuldstørrelse i den første pause efter behandlingen efterfulgt af næsten fuld restitution. Derefter faldt kuldstørrelsen gradvist. Dette forekom samtidigt med en reduktion i antallet af produktive hunner. Dette fund var knyttet til en induceret reduktion i antallet af små follikler (se pkt. 4.6).

## Genotoksicitet

## Melphalan er testet for genotoksicitet i et antal kortsigtede analyser, både *in vitro* og *in**vivo*.

## Hos mus forøgede intraperitoneal administration af melphalan med doser på 0,10‑3,25 gange MRHD hyppigheden af dominante dødelige mutationer, kromosomaberrationer, udveksling af søsterkromatider, mikronuklei og brud på DNA-strengen.

## De observerede mutationer skyldtes primært store sletninger i postspermatogoniecellerne, mens andre typer mutagene mekanismer var dominerende i spermatogoniecellerne.

## Disse in vivo-data understøttes af in vitro-studier, som viser, at behandling af cellekultur med melphalan (ved koncentrationer fra 0,1 til 25 μM) også inducerede DNA-skader.

Desuden inducerede den aneuploidi og kønsrelaterede recessive mutationer i drosophila samt mutationer i bakterier. Den var positiv med alle stammer i Ames-testen ved koncentrationer på 200 μg/plade og derover. Melphalans mutagene aktivitet forøgedes til det tredobbelte ved forekomst af lever S9-metaboliserende præparater, hvilket er uventet, eftersom melphalan ikke anses for at kræve aktivering af leveren for at skabe en cytotoksisk effekt.

## Karcinogenicitet

Melphalan er et direkte virkende alkylerende stof, som er karcinogent via en genotoksisk mekanisme, og som er tilstrækkeligt understøttet af dyrestudier.

Der blev rapporteret udvikling af neoplastiske tumorer hos rotter efter intraperitoneal administration af melphalan ved doser på 0,15‑1,61 gange MRHD. Hos mus blev det karcinogene potentiale observeret ved doser på 0,02‑1,39 gange MRHD.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver

Povidon

Saltsyre, fortyndet (til pH-justering)

Solvens

Natriumcitratdihydrat

Propylenglycol

Ethanol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Melphalan er ikke kompatibelt med infusionsopløsninger, der indeholder dextrose, og det anbefales at der kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet pulver og solvens: 3 år

Rekonstitueret opløsning: Efter rekonstituering bør produktet straks anvendes. Eventuel ubrugt portion skal kasseres. Melphalan har en begrænset holdbarhed og nedbrydnings­hastigheden øges hurtigt, når temperaturen stiger.

Rekonstitueret og yderligere fortyndet opløsning til infusion: Den maksimale tid fra start af rekonstituering til infusionens afslutning bør ikke overstige 1,5 timer ved stuetemperatur (ca. 25 °C).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. For opbevaringsbetingelser for lægemidlet efter rekonstituering og fortynding, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver: Klar type I hætteglas forseglet med fluoriseret polymerbelagt gummiprop af bromobutyl og flip-off aluminiumsforsegling med orangefarvet polypropylenknap. Hætteglas kan være emballeret med krympefolie.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med 50 mg melphalan.

Solvens: Klar type I hætteglas forseglet med fluoriseret polymerbelagt gummiprop af bromobutyl og flip-off aluminiumsforsegling med orangefarvet polypropylenknap.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med 10 ml

Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af cytotoksiske lægemidler skal overholdes:

* Personalet skal vejledes i rekonstituering af lægemidlet.
* Gravide kvinder bør udelukkes fra håndtering af dette lægemiddel.
* Personalet skal bære passende beskyttelsestøj med ansigtsmasker, sikkerhedsbriller og handsker, når præparatet rekonstitueres.
* Alle genstande, der anvendes til administration eller rengøring, herunder handsker, skal bortskaffes i affaldsbeholdere for forurenet materiale til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affald kan udledes med rigeligt vand.

I tilfælde af utilsigtet øjenkontakt med melphalan skylles straks med saltvandsopløsning eller rigeligt med vand og læge skal omgående konsulteres. Ved kontakt med hud, skal området omgående vaskes med sæbe og rigeligt koldt vand og læge skal omgående konsulteres. Den spildte opløsning skal straks tørres af med et fugtigt papirhåndklæde, der skal bortskaffes på en sikker måde. De forurenede overflader skal vaskes med rigeligt vand.

Rekonstituering

Melphalan skal klargøres ved stuetemperatur (ca. 25 °C) ved at rekonstituere pulveret med den medfølgende solvensfortynder.

Det er vigtigt, at både pulveret og den medfølgende solvensfortynder har stuetemperatur (ca. 25 °C), før der rekonstituering påbegyndes.

10 ml af solvensen tilsættes hurtigt som en enkelt mængde i hætteglasset, der indeholder pulveret, ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte. En 21 G eller højere G kanyle skal anvendes til piercing af hætteglasproppen under rekonstituering. For at opnå jævn og effektiv penetration, skal kanylen indsættes vinkelret i proppen, ikke for hurtigt eller for voldsomt, uden at vride. Omryst straks hætteglasset kraftigt (i ca. 5 minutter), indtil der opnås en klar opløsning uden synlige partikler. Hurtig tilsætning af fortyndingsmiddel efterfulgt af øjeblikkelig kraftig omrystning er vigtig for korrekt opløsning.

Omrystning af blandingen fører til en betydelig mængde meget små luftbobler. Disse bobler kan forblive i 2 til 3 minutter, da den deraf følgende opløsning er ret viskøs. Dette kan gøre det vanskeligt at vurdere opløsningens klarhed.

Hvert hætteglas skal rekonstitueres individuelt på denne måde. Den deraf følgende opløsning indeholder ækvivalensen af 5 mg pr. ml vandfri melphalan. Manglende overholdelse af ovennævnte forberedelsestrin kan resultere i ufuldstændig opløsning af melphalan.

Melphalan-opløsningen har begrænset stabilitet og bør klargøres umiddelbart før brug.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedkøles, da dette vil medføre udfældning.

Tilblanding

Tag 10 ml af ovenstående rekonstituerede opløsning med en koncentration på 5 mg/ml vandfrit melphalan i infusionspose indeholdende 100 ml 0,9 % natriumchloridinjektion. Bland denne fortyndede opløsning grundigt for at give en nominel koncentration på 0,45 mg/ml vandfri melphalan.

Ved yderligere fortynding i en infusionsopløsning har melphalan reduceret stabilitet, og nedbrydningshastigheden forøges hurtigt med stigning i temperaturen. **Hvis melphalan infunderes ved stuetemperatur på ca. 25 °C, bør den maksimale tid fra klargøring af opløsning til infusionen er fuldført ikke overstige 1,5 timer.**

Melphalan er ikke kompatibel med infusionsopløsninger, der indeholder dextrose, og det anbefales, at der kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.

Hvis der forekommer synlig uklarhed eller udkrystallisation i de rekonstituerede eller fortyndede opløsninger, skal præparatet kasseres.

Bortskaffelse

Efter 1,5 timer skal al ubrugt opløsning bortskaffes i henhold til lokale retningslinier om håndtering og bortskaffelse af cytostatika.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier om håndtering og bortskaffelse af cytostatika.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 61000

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 16. oktober 2024